N° D'ORDRE :

360

# THÈSE

PRÉSENTÉE A

## L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE GRADE DE

## DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Pierre MARSAU

---

ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DE DERIVES
DE LA PHENOTHIAZINE
D'INTERÊT PHARMACOLOGIQUE

---

*Soutenue le 2 juin 1972 devant la Commission d'Examen :*

MM. le Doyen R. CALAS, ..... *Président*

R. GAY, Professeur .....

E.F. BERTAUT, Directeur scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique Laboratoire de Rayons X, Grenoble

J. RUAMPS, Professeur .....

J. CLASTRE, Professeur .....

*Examinateurs*

— 1972 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547320_0030

N° D'ORDRE :

360

# THÈSE

PRÉSENTÉE A

## L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE GRADE DE

## DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Pierre MARSAU

---

ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DE DERIVES
DE LA PHENOTHIAZINE
D'INTERÊT PHARMACOLOGIQUE

---

*Soutenue le 2 juin 1972 devant la Commission d'Examen :*

MM. le Doyen R. CALAS, ..... *Président*

R. GAY, Professeur .....

E.F. BERTAUT, Directeur scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique Laboratoire de Rayons X, Grenoble

J. RUAMPS, Professeur .....

J. CLASTRE, Professeur .....

*Examinateurs*

— 1972 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma Femme

A mes Fils

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur GAY, notre Maître,

Il nous a appris la cristallographie. Il nous a surtout accordé sa confiance, son appui, sa constante bienveillance. Il ne nous a jamais ménagé ni son temps, ni sa peine.

Nous sommes heureux que l'achèvement de ce travail soit l'occasion de lui dire toute notre gratitude.

Monsieur le Doyen CALAS a toujours suivi avec beaucoup de sympathie l'évolution de nos recherches et les conseils que nous lui avons fréquemment demandés - souvent par personne interposée - nous ont été précieux. Nous lui en sommes très reconnaissant.

Nous sommes sensible à l'honneur que nous fait Monsieur BERTAUT, Directeur Scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique, en acceptant de siéger dans ce jury. Nous lui exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur RUAMPS nous a fait l'honneur de participer à ce jury. Il témoigne ainsi de l'intérêt qu'il porte à notre travail. Nous lui exprimons nos plus vifs remerciements.

Monsieur le Professeur CLASTRE, par son enseignement, la sûreté de ses conseils, son dynamisme, a toujours été pour nous un guide amical. Nous lui exprimons notre reconnaissance.

L'amitié de tous mes collègues a toujours été, au fil des années, un inestimable stimulant. Nous aurons une pensée toute particulière pour J. HOUSTY et J.P. BIDEAU, Maître-Assistants, en reconnaissance de nombreuses et précieuses discussions.

J'unirai dans une même pensée amicale tous les techniciens du laboratoire; merci pour leur efficacité quotidienne et pour la réalisation pratique de cette thèse.

Il me reste le plaisir de redire tout particulièrement à Marie-Reine DORIGNAC et à Françoise LEROY, combien leur collaboration et leur amitié m'ont été précieuses. Que de cristallisations, que de cartes perforées, que d'expériences parfois ingrates et toujours réalisées avec soin et efficacité. Merci pour tout cela.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS

CHAPITRE 1 : QUELQUES GENERALITES SUR LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE UTILISES EN PHARMACOLOGIE

1-1 Introduction ..... 7
1-2 Portrait structural du dérivé de la phénothiazine utilisé en pharmacologie ..... 8

CHAPITRE 2 : ETUDE ET REALISATION D'UN PROGRAMME DE SOMMES DE FOURIER, RAPIDE ET D'EMPLOI SIMPLIFIE

2-1 Les sommes de Fourier ..... 13

2-1-1 Introduction
2-1-1 La densité électronique
2-1-3 Développement des expressions trigonométriques
2-1-4 Les groupes de parité
2-1-5 Calcul des sommes de Fourier

2-2 Le programme ..... 21

2-2-1 Réalisation
2-2-2 Mise en oeuvre
2-2-3 Quelques chiffres

CHAPITRE 3 : DESCRIPTION DES STRUCTURES CRISTALLINES

3-1 Introduction ..... 35

3-2 Détermination des structures ..... 36

3-2-1 Conditions expérimentales
3-2-2 Hypothèse de départ
3-2-3 Affinement

3-3 Description des structures ..... 37

3-3-1 Les rayons de Van der Waals
3-3-2 Les relations de symétrie
3-3-3 L'agitation thermique anisotrope
3-3-4 Précision des résultats - écarts-type
3-3-5 Ecart-type d'une longueur et d'un angle de liaison
3-3-6 Les tests d'hypothèse
3-3-7 Limite de validité

3-4 Chlorhydrate de diéthazine..... 43

3-4-1 Cristallisation
3-4-2 Données cristallographiques
3-4-3 Paramètres de position
3-4-4 Configuration moléculaire
3-4-5 Interactions moléculaires

3-5 Chlorhydrate d'isothazine ..... 57

3-5-1 Cristallisation
3-5-2 Données cristallographiques
3-5-3 Paramètres de position
3-5-4 Configuration moléculaire
3-5-5 Interactions moléculaires

3-6 Chlorhydrate de prométhazine ..... 71

3-6-1 Cristallisation
3-6-2 Données cristallographiques
3-6-3 Paramètres de position
3-6-4 Configuration moléculaire
3-6-5 Interactions moléculaires

3-7 Méthylsulfate de thiazinamium ..... 89

3-7-1 Cristallisation
3-7-2 Données cristallographiques
3-7-3 Paramètres de position
3-7-4 Configuration moléculaire
3-7-5 Interactions moléculaires - cohésion cristalline

3-8 Bromhydrate de prométhazine ..... 105

3-8-1 Cristallisation
3-8-2 Données cristallographiques

3-8-3 Paramètres de position
3-8-4 Configuration moléculaire
3-8-5 Interactions moléculaires - cohésion cristalline

3-9 Chlorhydrate de chlopromazine ..... 119

3-9-1 Cristallisation
3-9-2 Formes polymorphes
3-9-3 Données cristallographiques de la forme I
3-9-4 Paramètres atomiques
3-9-5 Configuration moléculaire
3-9-6 Interactions moléculaires - cohésion cristalline

3-10 Maléate (acide) de méthoxypromazine ..... 135

3-10-1 Cristallisation
3-10-2 Données cristallographiques
3-10-3 Paramètres de position
3-10-4 Configuration moléculaire
3-10-5 Conformation du maléate
3-10-6 Interactions moléculaires - cohésion cristalline

CHAPITRE 4 : STRUCTURES MOLECULAIRES COMPAREES

4-1 Valeurs moyennes ..... 151

4-2 Le noyau phénothiazine ..... 153

4-2-1 Les liaisons C-S
4-2-2 Les liaisons C-N
4-2-3 Les liaisons C-C-cycles résonnants

4-3 La chaîne aminoalkyle ..... 158

4-3-1 La liaison C-N au noyau phénothiazine
4-3-2 Les liaisons carbone-carbone
4-3-3 L'atome d'azote quaternaire terminal - Délocalisation de la charge positive

4-4 Configuration relative chaîne-noyau ..... 162

4-4-1 Molécules de type I ( $\phi = 155°$)
4-4-2 Molécules de type II ( $\phi = 137°$)
4-4-3 Confirmation moléculaire - Energie de conformation

CHAPITRE 5 : STRUCTURES MOLECULAIRES ET PHARMACODYNAMIE
ESSAI DE RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

5-1 Introduction ..... 173

5-2 Energie des orbitales

5-3 H.O.M.O. et L.E.M.O de la phénothiazine et de ses dérivés

5-4 Influence du substituant en 2 sur le noyau

5-5 Importance de la chaîne fixée en 10

5-6 Rôle de l'atome d'azote de la chaîne. Franchissement de la barrière hémo-encéphalique

5-7 Hypothèse de fixation sur le récepteur biologique. Rôles complémentaires du noyau et de la chaîne.

CONCLUSION ..... 185

BIBLIOGRAPHIE ..... 187

# AVANT - PROPOS

Il existe dans le domaine de la pharmacologie de très nombreuses drogues dont les divers effets ont été largement étudiés expérimentalement, les limites d'utilisation bien cernées, mais dont le mécanisme d'action est tout, ou partiellement inconnu.

A cet égard, les médicaments psychotropes (ou "tranquillisants") posent de sérieux problèmes aux pharmacodynamiciens.

Il est curieux de constater que les dérivés de la phénothiazine, très nombreux et très largement utilisés en thérapeutique, n'ont pas beaucoup attiré l'attention des cristallographes alors que l'idée de relier les propriétés pharmacodynamiques à la stéréochimie moléculaire, telle qu'on la détermine dans les structures cristallines, aurait dû être une préoccupation des neurochimistes.

En effet, actuellement, l'activité des molécules douées de propriétés pharmacodynamiques peut se discuter, schématiquement, soit en termes de structure électronique, soit en termes de configuration spatiale.

L'explication de l'action d'un médicament se situe au niveau des enzymes cellulaires; celles-ci sont des protéines spécifiques qui ne deviennent actives que parce qu'elles fixent une petite molécule, le médicament. C'est cette petite molécule (ou substrat) qui active (ou inhibe) l'enzyme (récepteur).

S'il est très difficile de connaître la structure chimique et la configuration du récepteur biologique, du moins peut-on accéder à celle du substrat. Chaque fois que l'on pourra acquérir la certitude que ce dernier possède une conformation stable, difficilement déformable, on accomplit un premier pas dans la direction de la pharmacodynamie moléculaire. Les hypothèses que l'on peut faire dans ce domaine dépendent toutes de ce premier terme de la connaissance.

Par exemple on ne pourra calculer la configuration électronique de la molécule active que si on connait sa conformation spatiale. A ce propos, il est curieux de constater que les calculs qui ont été faits - même assez récemment- sur les dérivés de la phénothiazine partaient d'un modèle de conformation tout à fait inexact.

Connaissant la conformation moléculaire et électronique d'une molécule on peut se demander par quelles interactions elle donne avec la protéine réceptrice un complexe actif.

Dans les cas favorables la radiocristallographie répond à ces questions. Comparant les conformations des molécules actives, dérivées d'un noyau commun, elle permet de préciser quelles en sont les parties rigides et celles qui le sont moins.

En effet, soumises à des champs cristallins fort diversifiés, dans des structures cristallines très différentes les unes des autres,on constate que les parties rigides restent stériquement identiques tandis que d'autres se déforment. On peut alors supposer qu'il en est de même en solution.

D'autre part, en comparant des assemblages moléculaires dans des structures différentes il arrive que l'on mette en évidence une certaine constance (distances et directions) dans les relations que les noyaux, ou les groupements qui y sont fixés, ont entr'eux, d'une molécule à l'autre.

Ces interactions sont précisément du même type physique que les liaisons - toujours "non covalentes" - qui fixent temporairement, dans le milieu cellulaire, la molécule active à son récepteur protéique : forces ioniques, liaisons hydrogène, transferts de charge, interactions dipôle-dipôle, forces de dispersion. A l'exception de ces dernières, elles sont toutes "orientées" par rapport à la molécule, et sans doute de la même façon, dans les milieux naturels et dans les "milieux" cristallins.

L'étude radiocristallographique est un moyen efficace, direct et précis de détermination des paramètres stéréochimiques d'une molécule. Toutefois c'est une méthode de recherche qui peut demander des mois pour apporter des renseignements sur un seul composé. D'autre part, de bons résultats nécessitent un bon cristal; l'étude d'une série de molécu-

les chimiquement voisines et douées de propriétés pharmacologiques connues, permettra de s'affranchir des imperfections cristallines, susceptibles de rendre non significatif un résultat partiel, isolé.

Parmi les dizaines de phénothiazines synthétisées il nous a fallu faire un choix. Nous avons cru bon de nous intéresser d'une part à quelques unes des plus connues (donc les plus étudiées, du point de vue thérapeutique notamment), et d'autre part à chacun des trois principaux groupes pharmacologiques : - neuroleptiques
- antihistaminiques
- antiparkinsoniens

nous efforçant de choisir des sels différents tels que chlorhydrate, bromhydrate, méthylsulfate, maléate.

# CHAPITRE 1

## QUELQUES GENERALITES SUR LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE UTILISES EN PHARMACOLOGIE

## 1-1 INTRODUCTION

La médication psychothérapique s'est enrichie au cours de ces dernières années de nombreuses drogues nouvelles connues sous les synonymes approximatifs de tranquillisants, neuroplégiques, ganglioplégiques centraux, ataraxisants, neuroleptiques, psychostatiques, anxiolytiques, antiphobiques etc...

La terminologie employée implique qu'il s'agit de molécules agissant sur le système nerveux central, capables de diminuer l'agitation et l'agressivité, de produire une sédation sans être hypnotiques, d'obtenir un apaisement de l'individu en modifiant l'état de réceptivité à des stimuli externes, aux réponses émotives.

Malgré une similitude dans leurs effets thérapeutiques, et parfois dans leurs effets secondaires, il semble bien que les tranquillisants ne possèdent pas un mécanisme d'action pharmacologiquement et biochimiquement identique. Ils peuvent être groupés d'une part en dérivés de la phénothiazine et d'alcaloïdes du Rauwolfia et, d'autre part, en médicaments plus spécifiques tels que méprobamate et hydroxyzine pour le traitement de névroses aigües.

## 1-2 PORTRAIT TYPE DU DERIVE DE LA PHENOTHIAZINE UTILISE EN PHARMACOLOGIE

C'est l'utilisation clinique, à partir de 1947, d'un dérivé de la phénothiazine, la prométhazine (phénergan), dont on avait découvert la puissante action antihistaminique, qui a révélé les propriétés sédatives de ce composé et suggeré la synthèse de produits chimiquement analogues. Outre ses propriétés sédatives - et sans doute à cause d'elles - la prométhazine s'est révélée efficace vis-à-vis du syndrome parkinsonien.

Depuis 1950, à la suite du succès rencontré en psychiatrie par la chlorpromazine dans le traitement d'états d'excitation aigüe, un nombre élevé de dérivés voisins de la phénothiazine ont été synthétisés et spécialisés en thérapeutique.

La formule globale en est :

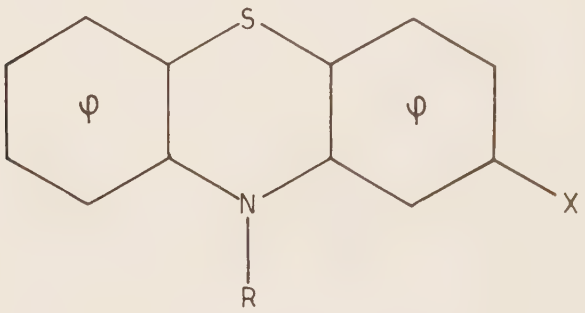



FIGURE 1-2-1

Nous précisons dans le tableau 1-2-I , la signification des substituants X et R pour les différents types de molécules que nous avons étudiées.

Ces divers composés agissent généralement sur le système nerveux central, mais sont utilisés surtout en fonction de leurs propriétés spécifiques.

Ainsi, la diéthazine (Diparcol) et l'isothazine (Parsidol) sont avant tout des antiparkinsoniens.

La prométhazine (Phénergan) et le thiazinamium (Multergan) sont de puissants antihistaminiques.

La chlorpromazine (Largactil) et la méthoxypromazine (Mopazine) sont utilisés essentiellement pour leurs propriétés sédatives et antipsychotiques.

Enfin la thiéthylpérazine (Torecan) dont la structure a été résolue par J.J.H.Mc Dowell(1970) est un anti-émétique.

L'étude du tableau 1-2-I montre que de très faibles variations dans la structure chimique entrainent parfois une importante modification des propriétés pharmacodynamiques.

| X | R | Nom Commun |
|---|---|---|
| H | $-(CH_2)_2-N-(C_2H_5)_2$ | Diéthazine |
| H | $-CH_2-CH(CH_3)-N-(C_2H_5)_2$ | Isothazine |
| H | $-CH_2-CH(CH_3)-N-(CH_3)_2$ | Prométhazine |
| H | $-CH_2-CH(CH_3)-N^{+}-(CH_3)_3$ | Thiazinamium |
| Cl | $-(CH_2)_3-N-(CH_3)_2$ | Chlorpromazine |
| $O-CH_3$ | $-(CH_2)_3-N-(CH_3)_2$ | Méthoxypromazine |
| $S-CH_2-CH_3$ | $-(CH_2)_3-N$⟨⟩$N-CH_3$ | Thiéthylperazine |

TABLEAU 1-2-I

Aussi peut-on penser dès à présent que, si le travail du cristallographe paraît primordial, dans le but de définir la structure spatiale, il est probable que les paramètres stériques ne sont pas susceptibles d'apporter une lumière définitive sur le mode d'action de ces composés; les paramètres électroniques doivent jouer un rôle important.

Il n'est d'ailleurs pas question de donner par la cristallographie, les raisons de ces différences de comportement. Notre propos est plutôt de voir si, aux différences chimiques peuvent être liées des différences de conformation.

# CHAPITRE 2

## ETUDE ET REALISATION D'UN PROGRAMME DE SOMMES DE FOURIER RAPIDE ET D'EMPLOI SIMPLIFIE

## 2-1 LES SOMMES DE FOURIER

### 2-1-1 INTRODUCTION

Il existe de nombreux programmes de calculs de sommes de Fourier. Les différences entre ces programmes résident en trois points principaux.

1. Leur efficacité, c'est-à-dire essentiellement leur rapidité lorsqu'ils sont utilisés sur un type donné d'ordinateur. Cette efficacité dépend beaucoup de la manière de conduire les calculs.

2. Leur commodité d'emploi. Il existe en effet des programmes performants mais assez délicats à utiliser par l'extrême variété des entrées/sorties qu'ils nécessitent en fonction, notamment, du groupe spatial et du volume des données à traiter (réflexions mesurées).

3. Le volume qu'ils occupent en mémoire centrale, donc la possibilité qu'ils offrent d'être utilisés sur des ordinateurs de capacité moyenne.

Nous possédons au laboratoire un exemplaire du programme de F.R.Ahmed NCR 8 (1966) écrit pour IBM/360 - modèle 50 - équipé de trois unités de bandes magnétiques. G.Comberton a pu adapter ce programme au modèle 360/44, équipé d'une seule unité de disques magnétiques 2311, dont nous disposons. Mais ce programme s'est révélé assez peu commode

d'emploi, pour les raisons suivantes :

1°/ - Difficultés dans la préparation des cartes. Celles-ci sont de types trop variés. Notamment, pour chaque groupe spatial, l'utilisateur doit coder les cartes comportant la formule de calcul spéciale à ce groupe. En outre, ces formules doivent être transformées (à partir de celles figurant dans les Tables Internationales : International Tables for X-Rays Crystallography) pour être rendues compatibles avec le programme. Ceci entraîne de fréquentes erreurs,sans compter la perte de temps.

2°/ - Définition incertaine des limites très variables des zones de stockage.
La détermination de ces limites n'est pas facilement accessible pour l'utilisateur qui ne connait pas la programmation ou, plus simplement, le contenu du programme. Le recouvrement de certains tableaux entraîne des erreurs de calcul qui peuvent passer inaperçues.

3°/ - Manque de souplesse dans le rangement des F(hkl). Les réflexions doivent être rangées de telle manière que les indices h, k, l, varient régulièrement (croissent ou décroissent) par rangées, puis par plans réciproques, faute de quoi le programme perd beaucoup de son efficacité. Dans l'hypothèse (peu vraisemblable, il est vrai) où les réflexions viendraient absolument en désordre il serait pratiquement équivalent d'utiliser la formule générale (1) (voir ci-dessous) ce qui entraînerait un temps de calcul énorme.

4°/ - Manque de souplesse dans l'obtention dessections.
La méthode de calcul utilisée entraine une contrainte, à notre avis inacceptable. En effet, si nous appelons 1 l'indice (h, k ou l) qui varie le plus lentement, 3 celui qui varie le plus rapidement et 2 l'indice moyen, on ne peut obtenir que des sections de X3 avec X2 dans le sens de la page et X 1 transversalement (X 1, X 2, X 3, représentent X, Y, Z).

C'est un inconvénient de ne pouvoir choisir le type de section; en outre, il se trouve que la disposition imposée est souvent peu favorable du point de vue physique.

Considérons en effet une maille ayant un paramètre $\vec{c}$ faible, relativement à $\vec{a}$ et $\vec{b}$ . Par application de la loi de Bravais, nous savons que le cristal se développera vraisemblablement selon cette

direction $\vec{c}$ (les faces (100) et (010) auront un développement plus important que (001) ). Les mesures seront faites de telle manière que l soit l'indice 1. Les réflexions seront rangées de telle façon que nous obtiendrons l'axe X 1 transversalement dans la page. Or, si $\vec{c}$ est le petit paramètre les sections parallèles à (001) sont celles qui contiennent le maximum d'information et il est préférable qu'elles soient "dans la page" et non perpendiculaires.

On objectera qu'il est parfois possible d'effectuer les mesures dans un ordre tel que les réflexions soient rangées convenablement pour les futures sections de Fourier. Il est toutefois regrettable, nous semble-t-il, d'être obligé de prévoir le type de sections que l'on calculera pour rechercher les atomes d'hydrogène alors que l'on en est encore au stade de la collecte des intensités diffractées.

La seule façon de procéder valablement pour utiliser le programme NCR 8 de F.R.Ahmed est de le faire précéder d'un programme de tri qui permet de ranger les réflexions dans l'ordre adéquat pour les sections désirées. C'est ce que G.Comberton avait réalisé. Mais il est indispensable de refaire un traitement des données sur le nouveau fichier à l'aide du programme NCR 2.
Tout ce traitement est fastidieux et occasionne une perte non négligeable de temps-machine.

Nous avons été amené à étudier et à réaliser un programme de calcul de sommes de Fourier qui ne présente pas les quatre inconvenients majeurs décrits ci-dessus.

Ce programme nous a grandement aidé dans la recherche des structures cristallines que nous présentons au chapitre 3 de ce mémoire.

## 2-1-2 LA DENSITE ELECTRONIQUE

La densité électronique en un point de coordonnées X, Y, Z (en fraction de maille) s'exprime par :

$$\rho(X,Y,Z) = \frac{m}{V} \sum_{o}^{\infty} \sum_{o}^{\infty} \sum_{o}^{\infty} F(h,k,l) \cos 2\pi[(hX+kY+lZ) - \alpha(h,k,l)]$$

$$+ F(\bar{h},k,l) \cos 2\pi[(-hX+kY+lZ) - \alpha(\bar{h},k,l)]$$

$$+ F(h,\bar{k},l) \cos 2\pi[(hX-kY+lZ) - \alpha(h,\bar{k},l)] \qquad (I)$$

$$+ F(h,k,\bar{l}) \cos 2\pi[(hX+kY-lZ) - \alpha(h,k,\bar{l})]$$

V est le volume de la maille

m est la multiplicité : dans le cas de l'expressions ci-dessus m = 2

$\alpha(h,k,l)$ est la phase du facteur de structure complexe.

(II) $F(h,k,l) = A(h,k,l) + i.B(h,k,l)$ $\quad \left(\frac{B}{A} = \text{tg}\,\alpha\right)$

Sous cette forme l'expression de la densité électronique se prête mal au calcul car il suppose, pour chaque point de coordonnées X, Y, Z, et pour N réflexions h,k,l indépendantes, le calcul de N expressions trigonométriques telles que $\cos 2\pi(hX+kY+lZ)$. Ainsi, pour une carte de Fourier de 60 x 60 points avec 3000 réflexions cela nécessite le calcul de $10^7$ expressions.

## 2-1-3 DEVELOPPEMENT DES EXPRESSIONS TRIGONOMETRIQUES

Compte tenu de l'expression (II) et en effectuant les sommes de (I) il vient une forme mieux adaptée au calcul numérique.

$$\rho(X,Y,Z) = \frac{m}{V} \sum_{|h|=o}^{\infty} \sum_{|k|=o}^{\infty} \sum_{|l|=o}^{\infty}$$

$$J1 \cos 2\pi hX.\cos 2\pi kY.\cos 2\pi lZ$$
$$+ \; J2 \sin 2\pi hX.\cos 2\pi kY.\sin 2\pi lZ$$
$$+ \; J3 \sin 2\pi hX.\sin 2\pi kY.\cos 2\pi lZ$$
$$+ \; J4 \cos 2\pi hX.\sin 2\pi kY.\sin 2\pi lZ$$

$$+ \; K1 \sin 2\pi hX.\sin 2\pi kY.\sin 2\pi lZ$$
$$+ \; K2 \cos 2\pi hX.\sin 2\pi kY.\cos 2\pi lZ$$
$$+ \; K3 \cos 2\pi hX.\cos 2\pi kY.\sin 2\pi lZ$$
$$+ \; K4 \sin 2\pi hX.\cos 2\pi kY.\cos 2\pi lZ$$

avec

$$J1 = A(h,k,l) + A(\bar{h},k,l) + A(h,\bar{k},l) + A(h,k,\bar{l})$$
$$J2 = -A(h,k,l) + A(\bar{h},k,l) - A(h,\bar{k},l) + A(h,k,\bar{l})$$
$$J3 = -A(h,k,l) + A(\bar{h},k,l) + A(h,\bar{k},l) - A(h,k,\bar{l})$$
$$J4 = -A(h,k,l) - A(\bar{h},k,l) + A(h,\bar{k},l) + A(h,k,\bar{l})$$

$$K1 = -B(h,k,l) + B(\bar{h},k,l) + B(h,\bar{k},l) + B(h,k,\bar{l})$$
$$K2 = B(h,k,l) + B(\bar{h},k,l) - B(h,\bar{k},l) + B(h,k,\bar{l})$$
$$K3 = B(h,k,l) + B(\bar{h},k,l) + B(h,\bar{k},l) - B(h,k,\bar{l})$$
$$K4 = B(h,k,l) - B(\bar{h},k,l) + B(h,\bar{k},l) + B(h,k,\bar{l})$$

Ces combinaisons de cosinus et sinus, ainsi que les expressions de Ji et de Ki qui leur sont associées terme à terme sont générales pour tous les groupes spatiaux appartenant aux systèmes triclinique, monoclinique, orthorhombique à l'exclusion des groupes Fddd et Fdd2 qui nécessiteront une procédure particulière.
Ainsi le terme J2 est toujours associé au triple produit $\sin.2\pi hX.\cos.2kY \sin.2\pi lZ$.

Ces formules appellent quelques remarques :

1°/ - elles prennent fréquemment une forme plus simple. Ainsi pour un groupe monoclinique on ne mesure généralement que les réflexions du type F(h,k,l) et $F(\bar{h},k,l)$ ou bien F(h,k,l) et $F(h,k,\bar{l})$. Les expressions de Ji deviendront donc :

$$Ji = \pm A(h,k,l) \pm A(\bar{h},k,l)$$

ou $$Ji = \pm A(h,k,l) \pm A(h,k,\bar{l})$$

selon le cas, et des expressions analogues pour Ki.

La constante m est alors égale à 4.

Pour un groupe orthorhombique il vient encore plus simplement :

$$Ji = \pm A(h,k,l)$$
$$Ki = \pm B(h,k,l) \qquad \text{et } m = 8$$

2°/ - Le nombre de termes Ji et Ki est égal à 4, 2 ou 1 ce qui dans les deux derniers cas simplifie d'autant les expressions.

3°/ - Pour les groupes centrosymétriques la composante imaginaire B(h,k,l) du facteur de structure est nulle, donc les termes Ki sont nuls.

## 2-1-4 LES GROUPES DE PARITE

Les termes Ji et Ki (ainsi que l'expression trigonométrique associée) sont calculés tour à tour selon que les indices h,k,l des réflexions satisfont à certaines relations de parité. Ainsi dans le cas du groupe spatial Pbca (n° 61) orthorhombique :

| | | | |
|---|---|---|---|
| si h + k = 2 n | et k + l = 2 n | il convient de calculer | J 1 |
| si h + k = 2 n | et k + l = 2 n + 1 | il convient de calculer | J 4 |
| si h + k = 2 n+1 | et k + l = 2 n | il convient de calculer | J 2 |
| si h + k = 2 n+1 | et k + l = 2 n + 1 | il convient de calculer | J 3 |

Dans le cas du groupe spatial $P\,2_1/c$ (n°14) monoclinique :

| | | | |
|---|---|---|---|
| si k + l = 2 n | il convient de calculer | J 1 | et J 2 |
| si k + l = 2 n+1 | il convient de calculer | J 3 | et J 4 |

Préalablement à toute exploitation des mesures - que ce soit pour un affinement par moindres carrés, un calcul de sommes de Fourier etc... - on effectue un traitement des données en principe une fois pour toutes, pour chaque structure. Le programme qui effectue ce traitement détermine, entr'autres choses, pour chaque réflexion h,k,l, le groupe de parité auquel elle appartient, selon la codification désormais classique :

| | |
|---|---|
| p p p | g = 1 |
| p p i | g = 2 |
| p i p | g = 3 |
| p i i | g = 4 |
| i p p | g = 5 |
| i p i | g = 6 |
| i i p | g = 7 |
| i i i | g = 8 |

où i et p représentent respectivement une valeur impaire et paire pour h, k ou l.

Ainsi, reprenant le premier exemple ci-dessus, nous pouvons dire que :

| | | |
|---|---|---|
| si | g = 1 ou 8 | nous calculerons J 1 |
| | g = 2 ou 7 | nous calculerons J 4 |
| | g = 3 ou 6 | nous calculerons J 3 |
| | g = 4 ou 5 | nous calculerons J 2 |

## 2-1-5 CALCUL DES SOMMES DE FOURIER

Envisageons une expression telle que :

$$C\,2 = J\,2 \sin 2\pi hX \cdot \cos 2\pi kY \cdot \sin 2\pi lZ$$

remarquons que $\sin 2\pi hX = \cos 2\pi(hX-0,25)$
donc :

$$C\ 2 = J\,2 \cos 2\pi(h\tilde{X}-0,25\,p_{21})\cos 2\pi(kY-0,25p_{22})\cos 2\pi(lZ-0,25\,p_{23})$$

de même :

$$D\ 2 = K\ 2 \cos 2\pi(hX-0,25\,q_{21})\cos 2\pi(kY-0,25\,q_{22})\cos 2\pi(lZ-0,25q_{23})$$

avec $p_{ij}$ et $q_{ij} = 0$ ou 1 selon que la fonction trigonométrique est un cos ou un sin

Supposons que le problème se pose en ces termes :

- nous disposons de N réflexions indépendantes
- nous souhaitons réaliser des sections de Fourier telles que X soit l'axe de section, Y soit disposé longitudinalement et Z transversalement dans la page
- X varie entre $X_o$ et $X_m$
- Y varie entre $Y_o$ et $Y_m$
- Z varie entre $Z_o$ et $Z_m$

ce qui correspond au calcul de NX points selon X
NY points selon Y
NZ points selon Z

Calculons toutes les expressions (étape I)

$$C(k,l) = J\,2 \cos 2\pi(hX-0,25\,p_{21})$$

et, si nécessaire (groupes non centrosymétriques)

$$D(k,l) = K\,2 \cos 2\pi(hX-0,25\,q_{21})$$

X étant constant et pour chaque combinaison $|k|$ , $|l|$ de l'ensemble N.

Puis (étape II)

$$E(k,n_1) = C(k,l) \cos 2\pi(kY-0,25\,p_{22})$$

et éventuellement

$$G(k,n_1) = D(k,l) \cos 2\pi(kY-0,25\,q_{22})$$

pour chaque valeur de $|k|$ et chaque point $n_1$ de l'ensemble NY

enfin (étape III)

$$R(n_1,n_2) = E(k,n_1)\cos 2\pi(lZ-0,25\,p_{23}) + G(k,n_1)\cos 2\pi(lZ-0,25\,q_{23})$$

pour chaque combinaison $n_1$, $n_2$ de l'ensemble NY x NZ.

En conduisant le calcul parallèlement pour les différents termes Ji et Ki, nous réalisons les sommes de Fourier portant sur les N termes F(h,k,l) pour X = cte et Y et Z compris entre les limites proposées.

Il convient ensuite de renouveler le processus pour les valeurs successives de X comprises entre $X_o$ et $X_n$.

Au paragraphe 2-1-2, nous avons montré que sous sa forme traditionnelle la densité $\rho(X,Y,Z)$ nécessite le calcul de $10^7$ sinus ou cosinus. En utilisant la procédure que nous venons de décrire, dans les mêmes conditions, il suffit d'environ 12 fonctions trigonométriques par point pour un tableau de 60 x 60 points. Dans le cas le plus favorable, celui d'un groupe orthorhombique centrosymétrique, on obtient un rapport de 3 cosinus ou sinus par point.

Remarque : Le programme NCR-8 de F.R.Ahmed est bâti sur le même procédé de développement en produits de fonctions trigonométriques et les calculs se font en trois étapes comparables à celles que nous venons de décrire.

Mais la première étape se déroule uniquement pour k et l constants (dans la configuration de notre exemple); lorsque k varie, on passe à la deuxième étape, puis à la troisième lorsque l varie, et ainsi de suite rangée par rangée, plan par plan.

Il apparaît bien que la disposition des axes des sections calculées est imposée par l'ordre de rangement des réflexions. Si l'on veut obtenir une disposition différente, les trois étapes sont déroulées constamment et le temps de calcul devient excessivement long.

Dans notre procédé nous déroulons successivement et entièrement les trois étapes du calcul. Il suffit d'effectuer les triples produits dans l'ordre qui convient pour le type de sections désiré.

En contrepartie, nous devons conserver en mémoire les quantités C(k,l) et D(k,l). Ceci occupe un certain volume dans l'unité centrale de l'ordinateur. En réalité, ce n'est pas un inconvénient majeur car au niveau de l'étape 3 les zones réservées à cet effet sont disponibles pour y placer $R(n_1, n_2)$.

## 2-2 LE PROGRAMME

### 2-2-1 REALISATION PRATIQUE

Considérons les deux tableaux suivants :

Tableau A

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | cos | cos | cos |
| 2 | sin | cos | sin |
| 3 | sin | sin | cos |
| 4 | cos | sin | sin |

Tableau B

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | sin | sin | sin |
| 2 | cos | sin | cos |
| 3 | cos | cos | sin |
| 4 | sin | cos | cos |

Ces deux tableaux schématisent le développement de la formule III (paragraphe 2-1-3).

Compte tenu de la généralisation des formules telle que nous l'avons définie sous la forme :

(IV) $\cos 2\pi(h_i X_i - 0,25\, p_{mn})$

nous pouvons substituer aux tableaux A et B respectivement les tableaux A' et B' ci-dessous dans lesquels $p_{mn} = 0$ ou 1 selon que le terme correspondant est un cosinus ou un sinus.

Tableau A'

| | | |
|---|---|---|
| $p_{11}$ | $p_{12}$ | $p_{13}$ |
| $p_{21}$ | $p_{22}$ | $p_{23}$ |
| $p_{31}$ | $p_{32}$ | $p_{33}$ |

Tableau B'

| | | |
|---|---|---|
| $q_{11}$ | $q_{12}$ | $q_{13}$ |
| $q_{21}$ | $q_{22}$ | $q_{23}$ |
| $q_{31}$ | $q_{32}$ | $q_{33}$ |

a) - Le fichier des groupes spatiaux

Afin d'éviter aux utilisateurs d'avoir à effectuer eux-mêmes la transformation des formules comme indiqué au paragraphe 2-1-3 et surtout de les codifier sous la forme convenable, assimilable par l'ordinateur, il con-

vient de préparer un fichier où toutes les indications nécessaires auront été préalablement rangées. Nous plaçons ce fichier un support magnétique périphérique (lecteur de disques) mais il est très possible de l'incorporer au programme car son volume n'est que de 1275 octets.

Pour chacun des groupes spatiaux nous indiquons :

a) le nombre de groupes de parité soit 1, 2, 4
b) le type de triples produits par référence aux tableaux A et B ci-dessus
c) les différents types de parité dans le même ordre que les triples produits auxquels ils se rattachent et selon la codification classique du paragraphe 2-1-4.

Prenons l'exemple très général du groupe n°33 $Pna2_1$ pour lequel l'expression de $\rho(X,Y,Z)$ est la suivante :

$$\rho(X,Y,Z) = \frac{8}{V}\Big\{ \sum\sum\sum^{h+k=2n,\,l=2n} A(h,k,l)\cos 2\pi hX \cdot \cos 2\pi kY \cdot \cos 2\pi lZ \quad (1)$$

$$- \sum\sum\sum^{h+k=2n,\,l=2n+1} A(h,k,l)\sin 2\pi hX \cdot \cos 2\pi kY \cdot \sin 2\pi lZ \quad (2)$$

$$- \sum\sum\sum^{h+k=2n+1,\,l=2n} A(h,k,l)\sin 2\pi hX \cdot \sin 2\pi kY \cdot \cos 2\pi lZ \quad (3)$$

$$- \sum\sum\sum^{h+k=2n+1,\,l=2n+1} A(h,k,l)\cos 2\pi hX \cdot \sin 2\pi kY \cdot \sin 2\pi lZ \quad (4)$$

$$+ \sum\sum\sum^{h+k=2n,\ l=2n} B(h,k,l)\cos 2\pi hX \cdot \cos 2\pi kY \cdot \sin 2\pi lZ \quad (3)$$

$$+ \sum\sum\sum^{h+k=2n,\ l=2n+1} B(h,k,l)\sin 2\pi hX \cdot \cos 2\pi kY \cdot \cos 2\pi lZ \quad (4)$$

$$- \sum\sum\sum^{h+k=2n+1,\ l=2n} B(h,k,l)\sin 2\pi hX \cdot \sin 2\pi kY \cdot \sin 2\pi lZ \quad (1)$$

$$+ \sum\sum\sum^{h+k=2n+1,\ l=2n+1} B(h,k,l)\cos 2\pi hX \cdot \sin 2\pi kY \cdot \cos 2\pi lZ \Big\} \quad (2)$$

nous écrirons :

| | |
|---|---|
| nombre de groupes de parité | : 4 |
| types de triples produits, partie réelle | : 1 2 3 4 |
| types de triples produits, partie imaginaire | : 3 4 1 2 |
| types de parité | : 1 7 2 8 3 5 4 6 |

La dernière information s'interprète ainsi : puisqu'il existe 4 groupes, les 8 parités doivent être groupées par 2, 1 et 7 (p p p et i i p) se rapportant au groupe 1 de la partie réelle (tableau A) c'est-à-dire :

cos cos cos

et au groupe 3 de la partie imaginaire (tableau B) c'est-à-dire :

cos cos sin

Les parités 2 et 8 se rapportent toutes les deux au groupe 2 de la partie réelle et 4 de la partie imaginaire, et ainsi de suite.

S'il existe deux groupes de parité , les 8 types sont à grouper par 4.

S'il n'existe qu'un groupe,les 8 types appartiennent évidemment à ce groupe.

Remarquons que ces quelques informations permettent de reconstituer entièrement le développement de $\rho(X,Y,Z)$ le plus complexe : elles occupent 17 octets (*).

La clef permettant d'obtenir ces informations est constituée par le numéro du groupe spatial des Tables Internationales.

b) - La permutation des triples produits

La disposition des axes X,Y,Z des sections de densité impose l'ordre dans lequel doivent se faire les triples produits (paragraphe 2-1-5) : il suffira de permuter convenablement les colonnes des tableaux A' et B' et de ne conserver que les lignes qui correspondent aux combinaisons trigonométriques appartenant au groupe spatial envisagé. (lignes 1,2,3, ou 4 des tableaux A et B).

c) - Les signes des termes Ji et Ki

De la même manière, pour effectuer les sommes du type Ji et Ki (formule III) chaque terme particulier A(h,k,l) et B(h,k,l) doit être affecté du signe $S_{ij}$ convenable.

L'indice i correspond au numéro 1, 2, 3, 4 de la combinaison trigonométrique; l'indice j prenant la valeur 1,2,3,4 selon que h,k,l sont tous positifs, h négatif, k négatif, l négatif.

---

(*) il serait possible de condenser encore davantage en réalisant un "package"

Une réflexion telle que $F(\bar{h}, \bar{k}, l)$ est remplacée par $F(h, k, \bar{l})$.

## 2-2-2 MISE EN OEUVRE

Le programme est divisé en deux parties bien distinctes. La partie A réalise tous les calculs préliminaires qui sont effectués une fois pour toutes, pour un bloc de sections, et même pour plusieurs blocs successifs pourvu que ceux-ci soient du même type (densité, Patterson, différences). La partie B calcule les sommes de Fourier et imprime les résultats.

### Partie A

1°) - Un certain nombre de données de base communes à plusieurs programmes sont préparées et stockées sur disque magnétique (NCR 2).

Toutefois un sous-programme est prévu pour le cas où un traitement préalable n'aurait pas été fait et où les informations nécessaires seraient, soit fournies, soit calculées au moment de l'exécution. Mais ce mode d'utilisation doit toutefois rester exceptionnel.

Les données de base sont :

- les paramètres de maille
- le volume de la maille
- $F_{000}$
- le nombre total de réflexions
- les amplitudes utilisées dans les sommes de Fourier, (avec les indices h,k,l correspondants) c'est-à-dire selon le cas $F_o^2$ ou $F_o$ ou $A_o$ et $B_o$ ou $F_o$ et $F_c$ ou $A_o$, $B_o$, $A_c$, $B_c$.
- pour chaque réflexion, également des indicateurs qui précisent si celle-ci doit ou non être incluse dans les sommes, la position du signe moins éventuel sur h, k, ou l, le type de parité, ainsi que $\sin^2\theta$ et la multiplicité.
- le fichier des groupes spatiaux tel qu'il a été décrit au paragraphe 2-2-1.

2°) - Les informations fournies dans tous les cas sont réunies sur seulement deux cartes perforées.

Elles comportent :

- sur la première carte essentiellement la disposition des axes des sections, le n° du groupe spatial, la limitation de sphère ($\theta$ maximum).
- sur la seconde carte, les limites en X, Y, Z et le nombre de points par Å.

Dans le cas d'une utilisation normale (avec traitement préalable) l'emploi en est donc extrêmement simplifié et les risques d'erreurs très faibles, d'autant plus que certaines options par défaut sont prévues. Ainsi

il n'est pas nécessaire d'indiquer une limitation de sphère : l'oubli de cette information n'entraîne pas $\theta_{max} = 0$ mais $\theta_{max} = \frac{\pi}{2}$ donc n'affecte généralement pas les calculs si ce n'est dans leur durée d'exécution.

3°) - Le traitement effectué consiste essentiellement en :

- la mise en place des tableaux $p_{ij}$, $q_{ij}$ et $S_{ij}$ (paragraphe 2-6-1) en fonction du groupe spatial et du choix des axes.

- la constitution des tableaux $F_1$ et $F_2$ qui contiennent les parties réelle et imaginiare des amplitudes dont on réalise les sommes de Fourier.

- la constitution du tableau H, qui contient sous forme condensée (un mot machine par combinaison $|h|$, $|k|$, $|l|$), les indices h, k, l, l'indicateur de position de signe, l'indicateur du groupe de parité.

- le calcul du pas d'incrémentation suivant les trois axes ainsi que le décalage de l'origine quand le plan de section se rapporte à deux axes non orthogonaux (*).

- la mise en place du Format de sortie. L'option par défaut attribue le Format F 4.1 aux sections densité et différence et le Format F 5.0 aux sections de Patterson.

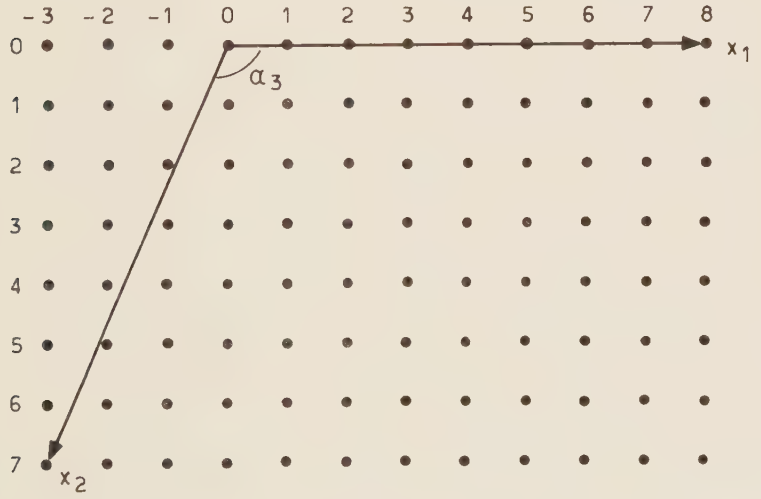



FIGURE 2-2-1

(*) Quand le plan de section se rapporte à deux axes non orthogonaux il est nécessaire, pour ne pas donner une image déformée du réseau, d'effectuer le calcul pour un réseau de points rectangulaire dans lequel s'inscrit le parallélogramme de la maille réelle (ou de la fraction de maille) (Fig. 2-2-1).

Partie B

Toutes les dispositions nécessaires ayant été prises, dans la partie A, la partie B est rigoureusement la même pour tous types de section.

Le traitement comporte le décodage du tableau H - afin d'en extraire les informations partielles - puis les boucles de programme nécessaires au calcul des sommes C et D puis E, G et enfin R décrites ci-dessus (paragraphe 2-1-5).

En fin de traitement, il est possible de reprendre l'exécution avec des limites différentes en X,Y,Z, mais pour un même type de section. La partie A est alors presque entièrement évitée (seul le calcul du nouveau pas d'incrémentation étant nécessaire).

Notons enfin, qu'il est possible de ne faire imprimer que les valeurs des sommes de Fourier supérieures à un seuil fixé. Ceci permet, dans certains cas, une recherche plus aisée des maxima (Fig. 2-2-2).

## 2-2-3 QUELQUES CHIFFRES

Volume de la partie A compilée et assemblée séparément : 19 000 mots.

Volume de la partie B compilée et assemblée séparément : 19 000 mots.

Volume de l'ensemble A+B assemblé globalement : 34 500 mots.

Il apparaît qu'avec les limites que nous nous sommes fixées, (notamment pour les tableaux qui sont volumineux) les deux parties A + B dépassent la capacité de l'unité centrale de l'ordinateur 360/44 à 128 k (32 768 mots).

Il est simple de ramener le volume total à une valeur compatible (< 32 768) en diminuant les dimensions des tableaux : ceux-ci étant à deux et trois dimensions, une réduction légère de chaque limite partielle conduit au résultat recherché.

Nous avons préféré ne conserver en mémoire centrale que chacune des parties A et B séparément, la partie A n'étant nécessaire qu'une seule fois en début de travail. La perte de temps occasionnée par l'appel de la partie B (1 s environ) est largement compensée par le gain de place que procure ce procédé. Nous disposons alors, en effet, d'un excès de 3 800 mots environ pour une extension éventuelle.

Temps d'exécution

Le temps de calcul d'une section dépend de plusieurs paramètres :

- le nombre de réflexions intervenant dans le calcul
- les valeurs maximales des indices de Miller "correspondant au plan de section". S'il s'agit d'une section de Z les indices concernés sont $|h|$ et $|k|$
- le nombre de points de la section
- le groupe spatial. Toutes choses égales par ailleurs, le calcul est plus rapide pour un groupe orthorhombique que pour un groupe triclinique. Il est également plus rapide pour un groupe centré que pour un groupe non centré.

Nous avons relevé les temps d'exécution suivants pour le groupe spatial $P2_1/c$ :

- avec 1948 réflexions retenues, 1'17" pour un tableau de 51 x 46 points (*) (soit 2346 points)
- avec 1638 réflexions retenues, 37" pour un tableau de 27 x 23 points (soit 621 points)
- avec 2988 réflexions retenues, 41" pour un tableau de 21 x 21 points (soit 441 points).

Ces temps comprennent l'impression des résultats. Mais il convient d'y ajouter, pour un calcul donné de n sections semblables, le temps de traitement par la partie A du programme qui n'excède jamais (pour 3000 réflexions) 1'45".

Limites actuelles du programme

Le programme permet d'introduire dans les calculs 3000 réflexions pour tous groupes.

---

(*) Pour le format de sortie le plus condensé, c'est-à-dire F 4.1, on peut imprimer un maximum de 32 points par ligne. Si le nombre de points excède 32, le tableau, calculé en une seule fois, est imprimé sur deux pages successives.

Le produit des valeurs absolues des deux indices de Miller correspondant au plan de section (voir ci-dessus) ne doit dépasser 576 pour les réflexions retenues (soit 24 x 24 ou 32 x 18 ou ...).

La dimension maximale des tableaux de sections est de 64 x 60 points pour le format F 4.1 ou, par exemple, 50 x 60 points pour le format F 5.0, le nombre de caractères imprimés ne devant pas excéder 256 sur l'axe horizontal.

Tout dépassement de ces limites donne lieu à l'impression d'un message et entraîne l'arrêt du calcul.

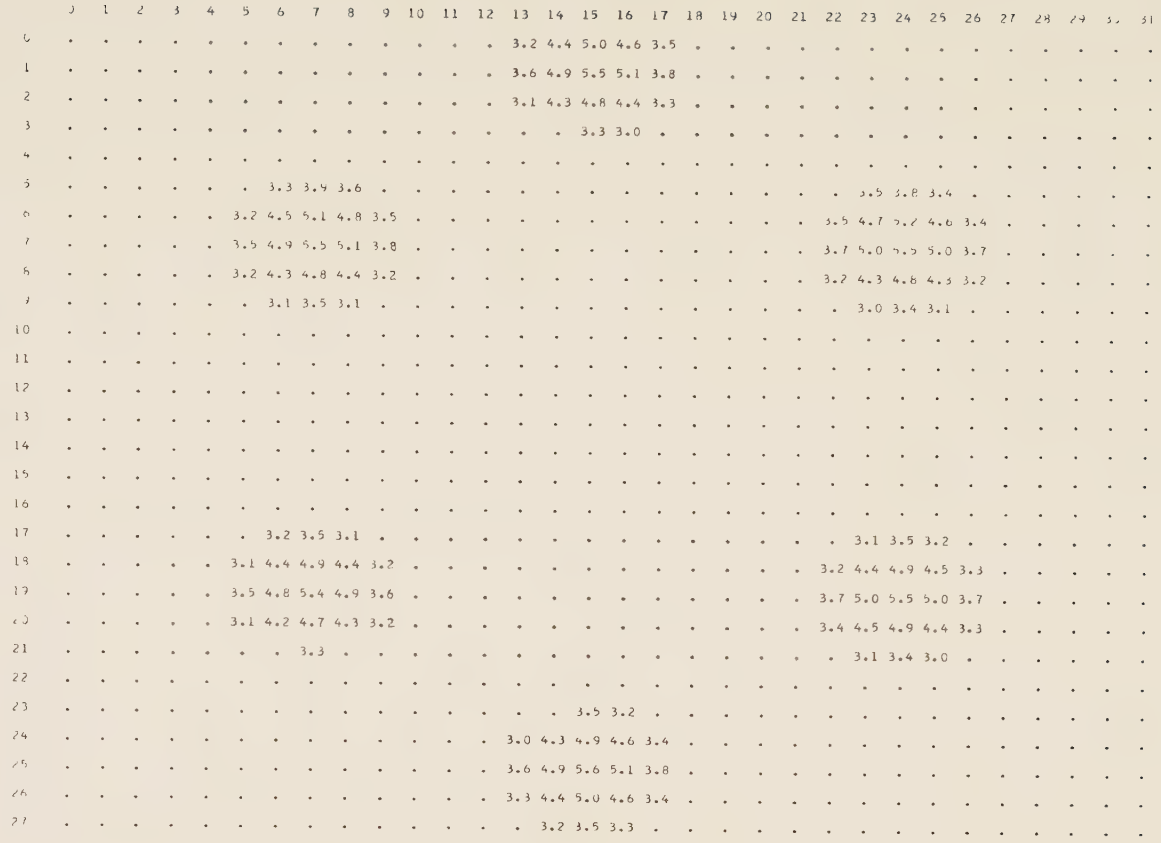
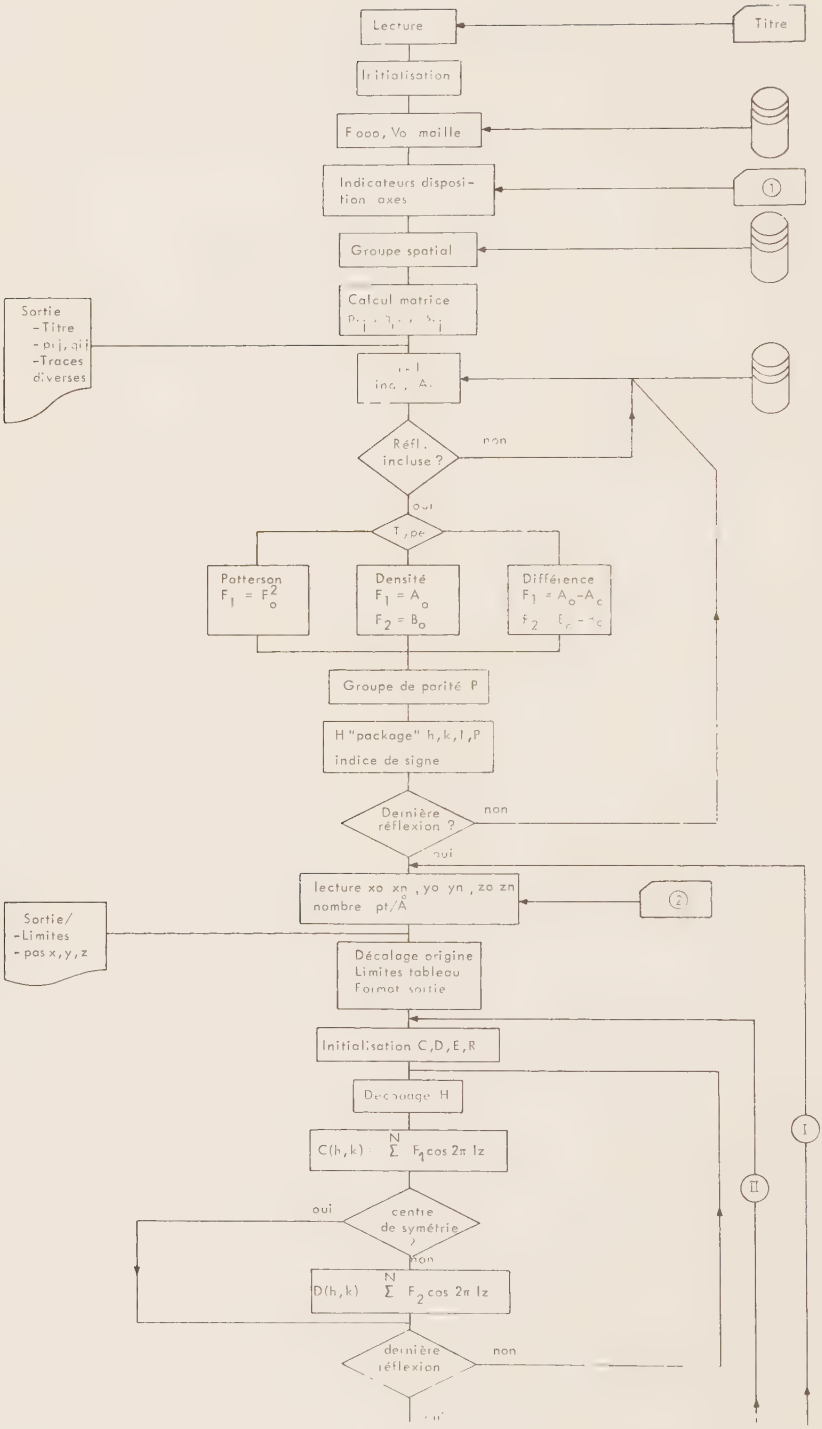
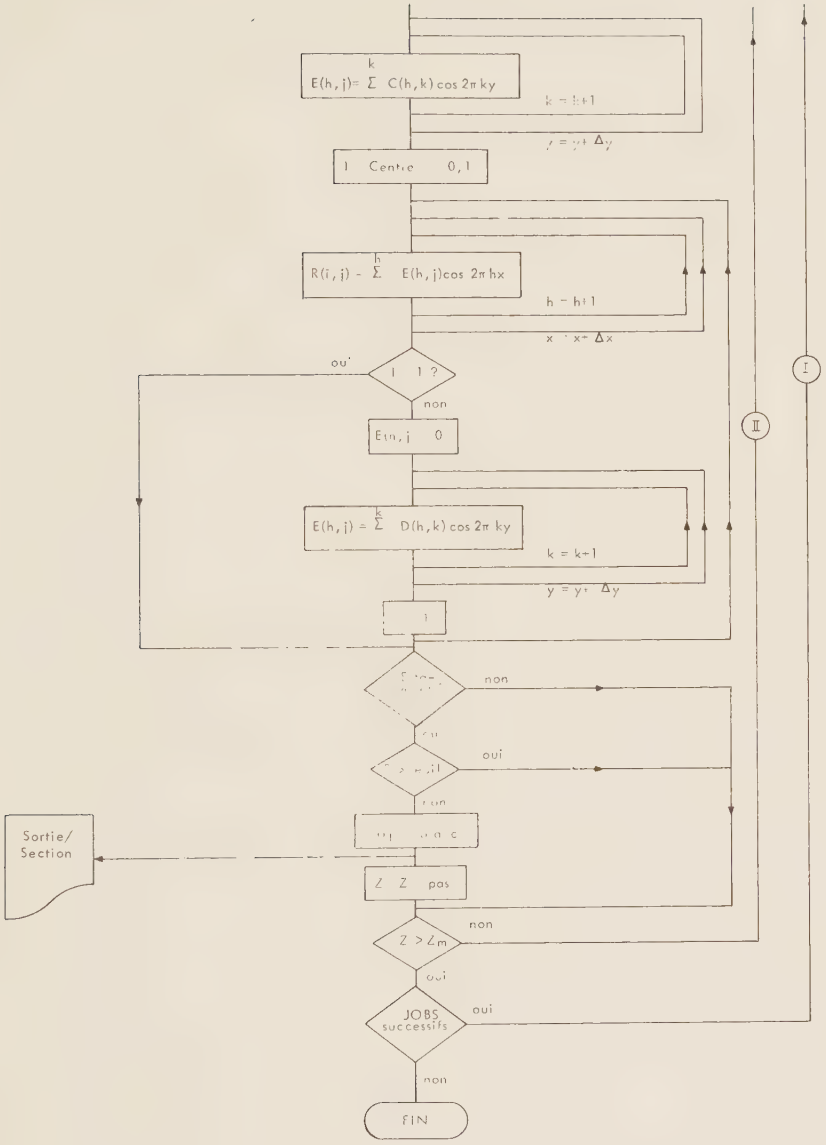


FIGURE 2-2-2 : Calcul de densité électronique ($e/\mathring{A}^3$). Nous avons choisi à titre d'exemple un cycle aromatique situé dans le plan de section. Le seuil d'impression est fixé à 3 $e/\mathring{A}^3$.


Lecture
Titre
Initialisation
F000, Vo maille
Indicateurs disposition axes
1
Groupe spatial
Calcul matrice
Sortie
-Titre
-Traces
diverses
Réfl. incluse ?
non
oui
Type
Patterson
Densité
Différence
Groupe de parité P
H "package" h,k,l,P
indice de signe
Dernière réflexion ?
non
oui
lecture xo xn, yo yn, zo zn
nombre pt/Å
2
Sortie/
-Limites
- pas x,y,z
Décalage origine
Limites tableau
Format sortie
Initialisation C,D,E,R
Découpage H
C(h,k) Σ F1 cos 2π lz
centre de symétrie ?
oui
non
D(h,k) Σ F2 cos 2π lz
dernière réflexion
non
I
II


E(h,j)= Σ C(h,k) cos 2π ky
k = k+1
y = y+ Δy
I Centre 0,1
R(i,j) = Σ E(h,j) cos 2π hx
h = h+1
x = x+ Δx
oui
I 1 ?
non
E(n,j 0
E(h,j) = Σ D(h,k) cos 2π ky
k = k+1
y = y+ Δy
non
oui
Sortie/
Section
Z Z pas
non
Z > Zm
oui
JOBS
successifs
oui
non
FIN
I
II

# CHAPITRE 3

# DESCRIPTION DES STRUCTURES CRISTALLINES

## 3-1 INTRODUCTION

Dans ce chapitre nous nous proposons de décrire les sept structures cristallines que nous avons été amené à déterminer. Nous le ferons essentiellement avec des tableaux de résultats pour tout ce qui concerne les paramètres moléculaires; le chapitre suivant étant consacré à la comparaison de ces structures entre elles,afin d'en dégager,soit les caractères communs, soit les dissemblances susceptibles d'apporter peut-être quelques éléments de réflexion aux pharmacodynamiciens.

Par contre nous étudierons en détail, à propos de chaque structure,la cohésion cristalline, car la manière dont les molécules s'assemblent, se lient entre elles dans le cristal,doit apporter une information sur les points d'attache de celles-ci.

Nous serons amené également à étudier en détail, dans ce chapitre, certaines conformations annexes : l'ion méthylsulfate, l'ion maléate. La structure de ces anions ayant été déterminée en même temps que celle des cations aminoalkyl-phénothiazine qui les accompagnent,il est intéressant d'en faire une étude complète au moment de leur description car ils n'interviendront pas dans les comparaisons de structure.

Enfin nous voudrions préciser certaines données de base que nous avons adoptées,et sur lesquelles nous ne reviendrons généralement pas dans chaque cas particulier.

## 3-2 DETERMINATION DES STRUCTURES

### 3-2-1 CONDITIONS EXPERIMENTALES

Toutes les mesures ont été effectuées à partir de tubes à rayons X équipés d'une anticathode au cuivre, dont on utilise le rayonnement $K\alpha$.

Les mesures de paramètres cristallins ont été faites à partir de diagrammes de poudre. Ces mesures, dont la précision était généralement bonne, ont permis un réglage aisé sur diffractomètre automatique. Pour toutes les structures, autres que celle de la diéthazine et l'isothazine, l'utilisation du diffractomètre Siemens, connecté à l'ordinateur PDP8, a permis de réaliser un affinement des paramètres de maille à partir des mesures angulaires $\theta, X, \Phi$, pour quinze à vingt raies de diffraction, en moyenne.

En ce qui concerne la diéthazine et l'isothazine, les paramètres de maille ont été déterminés uniquement d'après un diagramme de poudre, mais avec le quartz comme étalon interne.

Les intensités diffractées ont toutes été mesurées au diffractomètre à monocristal (du type Secasi pour isothazine et diéthazine, du type Siemens piloté par PDP8 pour les cinq autres).

Certaines de ces structures ayant été déterminées avant que le laboratoire ne soit équipé du diffractomètre Siemens, il s'agissait en fait, pour celles-ci, d'une seconde mesure, la première ayant été faite sur film photographique à partir d'un rétigraphe De Jong. Ce fut d'ailleurs l'occasion de constater que, si l'emploi du diffractomètre permettait d'obtenir un bien meilleur facteur d'accord, donc une meilleure fiabilité des résultats, les écarts constatés sur les paramètres moléculaires étaient toujours très faibles.

### 3-2-2 HYPOTHESE DE DEPART

Six des sept structures présentées ont été résolues par application de la méthode d'addition symbolique de Karle et Karle (1963, 1964, 1966).

Dans le cas du bromhydrate de prométhazine, cristallisant dans le groupe spatial $I\bar{4}$, nous avons dû combiner la méthode de Patterson, pour placer les atomes lourds Br et S, et les méthodes directes (Busetta, 1968).

Les signes (ou phases) d'un certain nombre de facteurs de structure ayant été déterminés, les atomes ont été localisés sur les cartes de densité électronique calculées à l'aide du programme que nous avons mis au point, et décrit au chapitre 2.

### 3-2-3 AFFINEMENT

L'affinement des paramètres atomiques a été réalisé sur IBM 360/44, à l'aide du programme de F.R. Ahmed (1966) que nous avons adapté à ce type d'ordinateur. Ce programme utilise l'approximation du bloc diagonal; ce procédé a l'avantage de permettre le traitement de nombreux paramètres et se révèle quasiment aussi efficace que l'emploi de la matrice complète, beaucoup trop volumineuse.

## 3-3 DESCRIPTION DES STRUCTURES

### 3-3-1 LES RAYONS DE VAN DER WAALS

Le rayon d'encombrement de Van der Waals n'est pas une notion physiquement bien définie. Néanmoins, l'expérience montre que cette représentation de l'atome par une sphère de rayon donné, caractéristique de la façon dont il se lie à d'autres atomes, est significative. Les rayons ainsi définis sont des propriétés additives.

Nous avons adopté les valeurs numériques suivantes (d'après Pauling) :

| | | |
|---|---|---|
| Hydrogène | $R_H$ | = 1,20 Å |
| Carbone | $R_C$ | = 1,80 Å |
| Oxygène | $R_O$ | = 1,40 Å |
| Azote | $R_N$ | = 1,40 Å |
| Chlore⁻ | $R_{Cl^-}$ | = 1,80 Å |
| Soufre | $R_S$ | = 1,85 Å |
| Brome⁻ | $R_{Br^-}$ | = 1,95 Å |

### 3-3-2 LES RELATIONS DE SYMETRIE

Parmi les sept structures décrites, cinq concernent des réseaux cristallins dont le groupe de symétrie est $P\,2_1/c$.
Par convention, si la molécule I est celle dont les coordonnées sont x, y, z

la molécule II a pour coordonnées : $1-x,\ 1-y,\ 1-z$
(centre de symétrie en $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$)

la molécule III a pour coordonnées : $1-x,\ \frac{1}{2}+y,\ \frac{1}{2}-z$
(axe hélicoïdal $\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{4}$)

la molécule IV a pour coordonnées : $x,\ \frac{1}{2}-y,\ \frac{1}{2}+z$
(plan de glissement $0, \frac{1}{4}, 0$)

Dans le cas des deux autres structures (groupe $\bar{I}\,4$ et $P\,b\,c\,a$) nous préciserons la notation aux paragraphes 3-5 et 3-10).

### 3-3-3 L'AGITATION THERMIQUE ANISOTROPE

Une source de malentendus provient souvent de la définition des termes rectangles $\beta_{ij}$, dans l'expression du coefficient d'agitation thermique anisotrope ellipsoïdale .

Nous avons adopté l'écriture suivante :

$$T(h,k,l) = \exp-(\beta_{11}h^2 + \beta_{22}k^2 + \beta_{33}l^2 + \beta_{23}kl + \beta_{13}hl + \beta_{12}hk)$$

c'est-à-dire que $\beta_{ij} = 2\,p\,\pi^2\, a_i^*\, a_j^*\, U_{ij}$

avec $p = 1$ si $i = j$
$p = 2$ si $i \neq j$

$U$ étant le carré moyen de la vibration de l'atome agité
$a_i^*$ un paramètre de maille réciproque

### 3-3-4 PRECISION DES RESULTATS - ECART-TYPE

La précision sur la position d'un atome dépend essentiellement, dans le cas d'atomes de natures différentes, de sa contribution moyenne aux facteurs de structure, c'est-à-dire de son pouvoir diffusant.
Un atome sera d'autant mieux défini :

- que son numéro atomique sera plus grand
- que le nombre total d'atomes dans la maille sera plus faible

La précision sur un paramètre atomique peut toujours être évaluée par l'estimation de l'écart type relatif à la position de chaque atome.

L'équation d'affinement du paramètre $u_i$ de l'atome A, obtenue par minimisation de la fonction :

$$\sum w(|Fo| - |Fc|)^2$$

conduit à l'expression :

$$(I) \qquad \sum w \frac{\partial|Fc|}{\partial u_i}(|Fo| - |Fc|) = \sum w \frac{\partial|Fc|}{\partial u_i} \cdot \frac{\partial|Fc|}{\partial u_j}\, du_i$$

Fo et Fc sont respectivement les facteurs de structure observé et calculé.
w est le poids attribué à la mesure de Fo.

en abrégé l'expression (1) s'écrit classiquement :

$$b_i = \sum_i \varepsilon_i\, a_{ij}$$

si $\sigma(u_i)$ est l'écart type sur le paramètre $u_i$ on a : $\sigma^2(u_i) = a^{ii}$, où $a^{ii}$ est un élément diagonal de la matrice inverse de $a_{ij}$.

Ceci n'est en fait vrai et utilisable, que si w est un poids absolu et connu, pour chaque $F_o$.

Dans la pratique les poids absolus sont inconnus. Néanmoins, il est possible d'estimer un poids relatif pour chaque mesure.

Ainsi, dans le cas de mesures au diffractomètre automatique on obtient :

$$\frac{1}{w} = \sigma^2 = N_R + N_B + p^2 I^2$$

avec $N_R$ : intensité mesurée brute de la raie de diffraction

$N_B$ : intensité mesurée en dehors de la raie (bruit de fond)

$I$ : intensité nette : $N_R - N_B$

$p^2$ : constante inconnue de l'appareil

on prendra donc $\frac{1}{w} = \sigma^2 = N_R + N_B$

Le poids w n'est pas un poids absolu.

Il existe de nombreux schémas de pondération, suivant l'appareillage utilisé, ou toute considération plus ou moins empirique. Toutes ces méthodes permettent d'attribuer aux informations un poids relatif. En fin d'affinement - donc à posteriori - la variance d'une observation peut être estimée au moyen de l'expression :

$$s^2 = \frac{\sum w \Delta^2}{m - n}$$ Cruickshank (1953)

où $\Delta$ est le désaccord résiduel, ici $\left| |F_o| - |F_c| \right|$

w le poids utilisé

m le nombre total d'observations

n le nombre de paramètres déterminés (affinés)

La précision des résultats étant une fonction croissante de la précision des mesures, nous admettrons avec Cruickshank, que la variance sur un quelconque paramètre $u_i$ est, de la même manière, multipliée par $s^2$.

$$\sigma^2(u_i) = \frac{\sum w \Delta^2}{m - n} \; a^{ii}$$

Il nous est donc possible d'estimer, de façon très convenable, la précision sur un paramètre atomique au moyen du calcul de son écart type $\sigma$.

### 3-3-5 ECART TYPE D'UNE LONGUEUR ET D'UN ANGLE DE LIAISON

a) - Longueur de liaison

D'après la loi d'addition des variances, deux atomes A et B, dont les écarts type sont respectivement $\sigma_A$ et $\sigma_B$ (*), conduiront à un écart type sur leur liaison tel que :

$$\sigma^2_{AB} = \sigma^2_A + \sigma^2_B$$

b) - Angle de liaison

Si $\alpha$ est l'angle de liaison entre les atomes A, B, C ($\alpha = \widehat{ABC}$), l'écart type sur $\alpha$ est donné par l'expression :

$$\sigma^2_\alpha = \frac{\sigma^2_A}{AB^2} + \sigma^2_B \left( \frac{1}{AB^2} - \frac{2\cos\alpha}{AB.BC} + \frac{1}{BC^2} \right) + \frac{\sigma^2_C}{BC^2}$$

### 3-3-6 LES TESTS D'HYPOTHESE

Test de Student

Soit $a_i$ et $a_j$ deux valeurs expérimentales d'une même grandeur, $\sigma_i$ et $\sigma_j$ leur écart type respectif, on définit t, le paramètre de Student :

$$|t| = \frac{a_i - a_j}{\sqrt{\sigma^2_i + \sigma^2_j}}$$

Soit $\nu$ le nombre de degrés de liberté

$\nu$ est la différence entre le nombre d'observations indépendantes à partir desquelles on obtient $a_i$ et $a_j$ et le nombre de paramètres ainsi obtenus (tels que $a_i$ et $a_j$).

---

(*) En réalité on calcule, pour chaque atome, trois quantités $\sigma_x$, $\sigma_y$, $\sigma_z$ relatives aux trois paramètres x, y, z. Ces trois écarts type, quand leur mesure est exprimée en Å, sont toujours très voisins. On admet que l'écart type sur la position est la moyenne arithmétique $\sigma_A = \frac{\sigma_x + \sigma_y + \sigma_z}{3}$

Selon la valeur de v les Tables numériques donnent la probabilité P pour que l'on obtienne $|t| > |t_o|$.
(Statistique de Student-Fisher. Voir par exemple International Tables for X-Rays Crystallography ou Tables numériques universelles M.Boll - Dunod ed.Paris -)

En cristallographie, le nombre de degrés de liberté est très grand, pratiquement infini. Les Tables montrent d'ailleurs qu'au delà de $v = 60$, il est équivalent de prendre v infini (Cruickhank, 1949).

Ainsi, on relève qu'il y a 5% de chances pour que $|t| \geqslant 1,96$ ce qui, en d'autres termes, signifie que si $|t| \geqslant 1,96$, il n'y a que 5% de chances pour que ce soit fortuit et que, par conséquent, l'écart constaté entre $a_i$ et $a_j$ est significatif à 95% .

| | | |
|---|---|---|
| de même | $t_o = 2,58$ | $P = 1\%$ |
| | $t_o = 3,00$ | $P = 0,3\%$ |
| | $t_o = 3,29$ | $P = 0,1\%$ |

Test de Pearson

Soit n paramètres indépendants $x_1, x_2 \ldots x_n$ distribués autour de leurs vraies valeurs $X_1, X_2 \ldots X_n$ suivant une loi normale (de Gauss) avec des variances $\sigma_1^2, \sigma_2^2 \ldots \sigma_n^2$.

La variable

$$X^2 = \sum_{i=1}^{n} \frac{(x_i - X_i)^2}{\sigma_i^2}$$

suit une loi de $X^2$ à v degrés de libertés.
De même que ci-dessus, selon la valeur de v les Tables numériques donnent la probabilité pour que l'échantillonnage $x_i$ soit identique à l'échantillonnage $X_i$ .

Nous utiliserons surtout ce test pour estimer si le calcul d'un plan moyen de n atomes est justifié ou non.

Dans ce cas :

- les paramètres $x_i$ sont les distances des différents atomes au plan moyen calculé
- les quantités $X_i$ sont nulles
- v est égal à n-2

### 3-3-7 LIMITE DE VALIDITE DES TESTS STATISTIQUES

La validité de ces tests repose essentiellement sur une hypothèse fondamentale : les erreurs sont aléatoires.

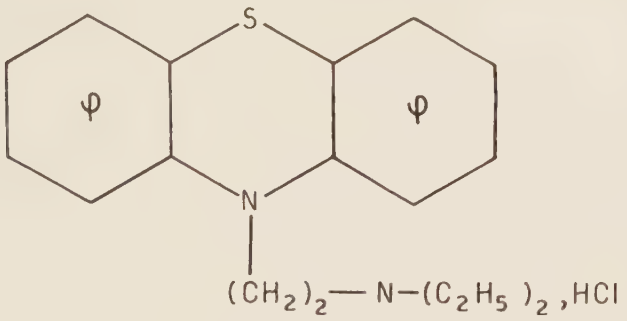
En réalité, dans bien des cas, nous ne sommes jamais certains du caractère aléatoire des erreurs commises. Ainsi, dans certains cas, une imperfection cristalline conduit à des mesures partiellement erronées, mais d'une manière non aléatoire. Il en résultera des paramètres cristallins entachés d'erreur, qui pourront, par application des tests d'hypothèse de Student ou Pearson, apparaître significativement différents de la valeur attendue.

Ainsi, au paragraphe 3-5, à propos de la structure cristalline du chlorhydrate de prométhazine, nous déterminerons deux liaisons C-C dont la longueur se situe au delà de 1,72 Å. En dépit d'écarts type importants sur les positions atomiques, ces longueurs apparaîtront parfaitement significatives. Le simple bon sens nous conduit pourtant à refuser de tels résultats. La mauvaise qualité des "taches" de diffraction des divers cristaux utilisés conduit certainement à des mesures systématiquement erronées, et les tests statistiques n'ont plus de signification lorsqu'ils traitent de telles informations.

D'une façon générale, il convient d'être extrêmement prudent dans l'interprétation de ces tests et, pratiquement, seul un phénomène physique reproductible d'une structure à l'autre, nous paraît avoir une réelle signification.

## 3-4 CHLORHYDRATE DE DIETHAZINE

La diéthazine ou (diéthyl-amino-2 éthyl)-10 phénothiazine est connue dans la pratique médicale sous le nom déposé de Diparcol (2987 R.P. de Rhône Poulenc).




### 3-4-1 CRISTALLISATION

On obtient des prismes, souvent volumineux, transparents, incolores, par évaporation d'une solution dans un mélange chloroforme-xylène. La direction d'allongement correspond au paramètre a , les faces naturelles sont (011) et $(01\bar{1})$.

### 3-4-2 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

$a = 7,345 \pm 0,005$ Å
$b = 16,42 \pm 0,01$
$c = 15,22 \pm 0,01$

$\beta = 98,25 \pm 0,25°$

Groupe spatial : $P2_1/c$

Nombre de molécules par maille : $Z = 4$

Volume de la maille : $V = 1816\ \text{Å}^3$

Masse volumique calculée : $\rho_c = 1,229\ g/cm^3$

Masse volumique mesurée : $\rho_m = 1,226\ g/cm^3$

Appareillage utilisé pour la mesure des intensités diffractées : Diffractomètre automatique à trois cercles Secasi

Valeur finale du facteur d'accord : $R = 0,054$

## 3-4-3 PARAMETRES DE POSITION

Les atomes d'hydrogène ont été placés sans ambiguïté par analyse des sections de densité électronique. Leur coefficient d'agitation thermique a été arbitrairement fixé à la valeur $1,5\ \text{Å}^2$.

| | x | y | z | | x | y | z |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 0,3555 | 0,3554 | 0,6889 | H(1) | 0,285 | 0,400 | 0,665 |
| C(2) | 0,4296 | 0,3531 | 0,7782 | H(2) | 0,410 | 0,400 | 0,820 |
| C(3) | 0,5411 | 0,2882 | 0,8110 | H(3) | 0,590 | 0,285 | 0,875 |
| C(4) | 0,5792 | 0,2261 | 0,7550 | H(4) | 0,655 | 0,175 | 0,780 |
| S(5) | 0,5638 | 0,1530 | 0,5926 | H(6) | 0,355 | 0,025 | 0,515 |
| C(6) | 0,2786 | 0,0711 | 0,4953 | H(7) | 0,060 | 0,015 | 0,415 |
| C(7) | 0,1136 | 0,0667 | 0,4385 | H(8) | -0,110 | 0,135 | 0,380 |
| C(8) | 0,0150 | 0,1383 | 0,4169 | H(9) | -0,005 | 0,270 | 0,435 |
| C(9) | 0,0787 | 0,2133 | 0,4505 | H(15) | 0,315 | 0,415 | 0,540 |
| N(10) | 0,3227 | 0,2927 | 0,5399 | H'(15) | 0,110 | 0,375 | 0,495 |
| C(11) | 0,3948 | 0,2932 | 0,6318 | H(16) | 0,435 | 0,380 | 0,410 |
| C(12) | 0,5078 | 0,2297 | 0,6658 | H'(16) | 0,265 | 0,320 | 0,370 |
| C(13) | 0,3463 | 0,1464 | 0,5264 | H(18) | 0,280 | 0,520 | 0,465 |
| C(14) | 0,2470 | 0,2182 | 0,5052 | H'(18) | 0,405 | 0,530 | 0,375 |
| C(15) | 0,2485 | 0,3688 | 0,4992 | H(19) | 0,060 | 0,595 | 0,370 |
| C(16) | 0,3002 | 0,3744 | 0,4061 | H'(19) | 0,185 | 0,595 | 0,290 |
| N(17) | 0,2029 | 0,4440 | 0,3553 | H"(19) | 0,235 | 0,650 | 0,395 |
| C(18) | 0,2856 | 0,5239 | 0,3891 | H(20) | 0,345 | 0,420 | 0,250 |
| C(19) | 0,1745 | 0,5972 | 0,3551 | H'(20) | 0,165 | 0,490 | 0,230 |
| C(20) | 0,2084 | 0,4344 | 0,2568 | H(21) | 0,130 | 0,305 | 0,235 |
| C(21) | 0,0857 | 0,3673 | 0,2162 | H'(21) | -0,035 | 0,380 | 0,220 |
| $Cl^-$(22) | -0,2022 | 0,4370 | 0,3850 | H"(21) | 0,075 | 0,365 | 0,150 |

TABLEAU 3-4-I

## 3-4-4 CONFIGURATION MOLECULAIRE

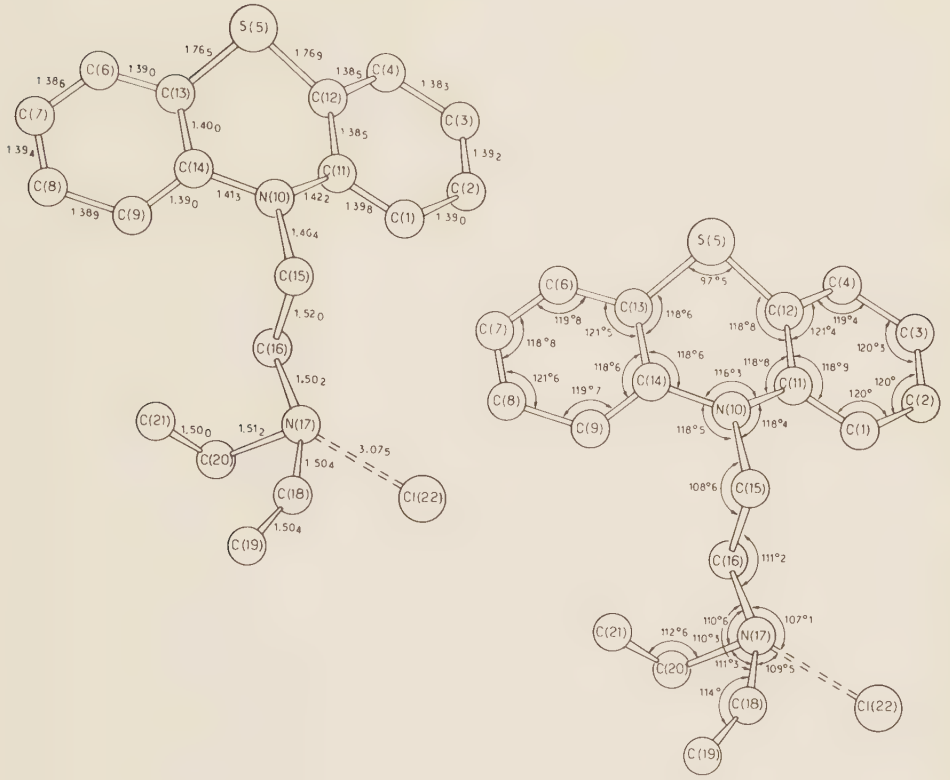



FIGURE 3-4-1 : Distances et angles interatomiques

Comme le montre le tableau 3-4-II ci-dessous, les écarts-type sur les longueurs de liaison sont compris entre 5/1000 et 7/1000 d'Å pour les atomes légers (C et N). La moyenne des longueurs de liaison des cycles benzéniques est 1,390 Å. La moyenne des angles de liaison est, pour chaque cycle, exactement égale à 120°. Néanmoins, certains angles paraissent s'écarter d'une manière significative de cette valeur moyenne : nous y reviendrons lors de la comparaison des structures au chapitre 4.

Ecarts-type sur les distances et les angles de liaison (Tableau 3-4-II) et (Tableau 3-4-III)

| liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ | liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | 1,390 | 0,006 | 4,1 | S(5)-C(12) | 1,769 | 0,004 | 2,0 |
| C(2)-C(3) | 1,392 | 0,006 | 4,8 | S(5)-C(13) | 1,765 | 0,004 | 2,1 |
| C(3)-C(4) | 1,383 | 0,006 | 4,7 | N(10)-C(11) | 1,422 | 0,005 | 2,5 |
| C(4)-C(12) | 1,385 | 0,006 | 4,0 | N(10)-C(14) | 1,413 | 0,005 | 2,6 |
| C(12)-C(11) | 1,385 | 0,005 | 3,3 | | | | |
| C(11)-C(1) | 1,398 | 0,005 | 3,3 | N(10)-C(15) | 1,464 | 0,005 | 2,6 |
| | | | | C(15)-C(16) | 1,520 | 0,005 | 3,2 |
| | | | | C(16)-N(17) | 1,502 | 0,005 | 2,5 |
| C(6)-C(7) | 1,386 | 0,007 | 5,8 | N(17)-C(18) | 1,504 | 0,005 | 3,0 |
| C(7)-C(8) | 1,394 | 0,007 | 6,3 | N(17)-C(20) | 1,512 | 0,005 | 3,1 |
| C(8)-C(9) | 1,389 | 0,007 | 5,3 | | | | |
| C(9)-C(14) | 1,390 | 0,006 | 3,8 | C(18)-C(19) | 1,504 | 0,006 | 4,6 |
| C(14)-C(13) | 1,400 | 0,005 | 3,5 | C(20)-C(21) | 1,500 | 0,007 | 5,2 |
| C(13)-C(6) | 1,390 | 0,006 | 4,5 | | | | |
| | | | | N(17)-Cl$^-$(22) | 3,075 | 0,003 | 1,1 |

TABLEAU 3-4-II : Longueurs de liaison

| Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ | Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(11)-C(1)-C(2) | 120,0 | 0,39 | 1,5 | C(12)-S(5)-C(13) | 97,5 | 0,20 | 0,4 |
| C(1)-C(2)-C(3) | 120,0 | 0,43 | 1,9 | C(11)-N(10)-C(14) | 116,3 | 0,31 | 1,0 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 120,3 | 0,45 | 2,0 | S(5)-C(13)-C(14) | 118,6 | 0,32 | 1,0 |
| C(3)-C(4)-C(12) | 119,4 | 0,43 | 1,9 | C(13)-C(14)-N(10) | 118,6 | 0,35 | 1,3 |
| C(4)-C(12)-C(11) | 121,4 | 0,39 | 1,6 | S(5)-C(12)-C(11) | 118,8 | 0,31 | 1,0 |
| C(12)-C(11)-C(1) | 118,9 | 0,40 | 1,6 | C(12)-C(11)-N(10) | 118,8 | 0,34 | 1,2 |
| | | | | C(11)-N(10)-C(15) | 118,4 | 0,31 | 1,0 |
| C(6)-C(7)-C(8) | 118,8 | 0,50 | 2,6 | C(14)-N(10)-C(15) | 118,5 | 0,31 | 0,9 |
| C(7)-C(8)-C(9) | 121,6 | 0,49 | 2,5 | | | | |
| C(8)-C(9)-C(14) | 119,7 | 0,43 | 1,9 | N(10)-C(15)-C(16) | 108,6 | 0,31 | 1,0 |
| C(9)-C(14)-C(13) | 118,6 | 0,38 | 1,5 | C(15)-C(16)-N(17) | 111,2 | 0,31 | 1,0 |
| C(14)-C(13)-C(6) | 121,5 | 0,40 | 1,7 | C(16)-N(17)-C(18) | 110,3 | 0,29 | 0,9 |
| C(14)-C(6)-C(7) | 119,8 | 0,46 | 2,2 | C(16)-N(17)-C(20) | 110,6 | 0,30 | 0,9 |
| | | | | N(17)-C(18)-C(19) | 114,0 | 0,36 | 1,3 |
| | | | | N(17)-C(20)-C(21) | 112,6 | 0,37 | 1,4 |
| | | | | C(18)-N(17)-C(20) | 111,3 | 0,31 | 1,0 |
| | | | | C(16)-N(17)-Cl$^-$(22) | 107,1 | 0,21 | 0,4 |
| | | | | C(18)-N(17)-Cl$^-$(22) | 109,5 | 0,22 | 0,5 |
| | | | | C(20)-N(17)-Cl$^-$(22) | 107,6 | 0,22 | 0,5 |

TABLEAU 3-4-III : Angles de liaison

Coefficients d'agitation thermique anisotropes et isotropes

| | $B(\AA^2)$ | $\beta_{11}$ | $\beta_{22}$ | $\beta_{33}$ | $\beta_{23}$ | $\beta_{13}$ | $\beta_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 2,69 | 0,0090 | 0,0036 | 0,0033 | 0,0002 | 0,0037 | -0,0006 |
| C(2) | 3,74 | 0,0132 | 0,0051 | 0,0036 | -0,0001 | 0,0037 | -0,0031 |
| C(3) | 4,37 | 0,0129 | 0,0065 | 0,0035 | 0,0036 | -0,0006 | -0,0059 |
| C(4) | 3,55 | 0,0098 | 0,0044 | 0,0046 | 0,0043 | 0,0000 | 0,0021 |
| S(5) | 3,67 | 0,0115 | 0,0035 | 0,0061 | 0,0014 | 0,0029 | 0,0058 |
| C(6) | 4,23 | 0,0228 | 0,0028 | 0,0058 | -0,0002 | 0,0082 | 0,0007 |
| C(7) | 5,25 | 0,0263 | 0,0039 | 0,0061 | -0,0023 | 0,0068 | -0,0063 |
| C(8) | 4,92 | 0,0162 | 0,0056 | 0,0053 | -0,0016 | 0,0011 | -0,0061 |
| C(9) | 3,68 | 0,0130 | 0,0037 | 0,0043 | 0,0003 | 0,0019 | -0,0008 |
| N(10) | 2,18 | 0,0104 | 0,0024 | 0,0026 | 0,0010 | 0,0007 | 0,0018 |
| C(11) | 2,09 | 0,0061 | 0,0029 | 0,0029 | 0,0012 | 0,0023 | -0,0012 |
| C(12) | 2,71 | 0,0066 | 0,0033 | 0,0038 | 0,0024 | 0,0018 | -0,0001 |
| C(13) | 3,31 | 0,0121 | 0,0028 | 0,0043 | 0,0010 | 0,0055 | 0,0015 |
| C(14) | 2,23 | 0,0094 | 0,0026 | 0,0031 | 0,0001 | 0,0041 | 0,0000 |
| C(15) | 2,59 | 0,0102 | 0,0029 | 0,0027 | 0,0012 | 0,0023 | 0,0035 |
| C(16) | 2,36 | 0,0075 | 0,0028 | 0,0032 | 0,0016 | 0,0027 | 0,0029 |
| N(17) | 2,24 | 0,0093 | 0,0024 | 0,0025 | 0,0011 | 0,0028 | 0,0095 |
| C(18) | 3,13 | 0,0105 | 0,0028 | 0,0047 | 0,0009 | 0,0027 | -0,0014 |
| C(19) | 4,07 | 0,0139 | 0,0032 | 0,0074 | 0,0021 | 0,0070 | 0,0012 |
| C(20) | 3,56 | 0,0169 | 0,0046 | 0,0026 | 0,0015 | 0,0040 | 0,0033 |
| C(21) | 4,60 | 0,0175 | 0,0074 | 0,0036 | -0,0036 | 0,0026 | 0,0022 |
| $Cl^-$(22) | 2,71 | 0,0053 | 0,0031 | 0,0046 | -0,0023 | 0,0040 | -0,0012 |

TABLEAU 3-4-IV : Paramètres d'agitation thermique

On remarque une agitation thermique importante, assez fortement anisotrope des atomes C(1), C(2), C(3), C(4) et C(6), C(7), C(8), C(9) du noyau phénothiazine.

Configuration du noyau phénothiazine

Les plans moyens calculés, à partir des positions des six atomes de chaque cycle, ont pour équation, par rapport au référentiel orthonormé $xyz'$ :

Cycle A

$$0,593x + 0,120y - 0,796z - 5,21 = 0 \qquad X^2 = 2,9$$

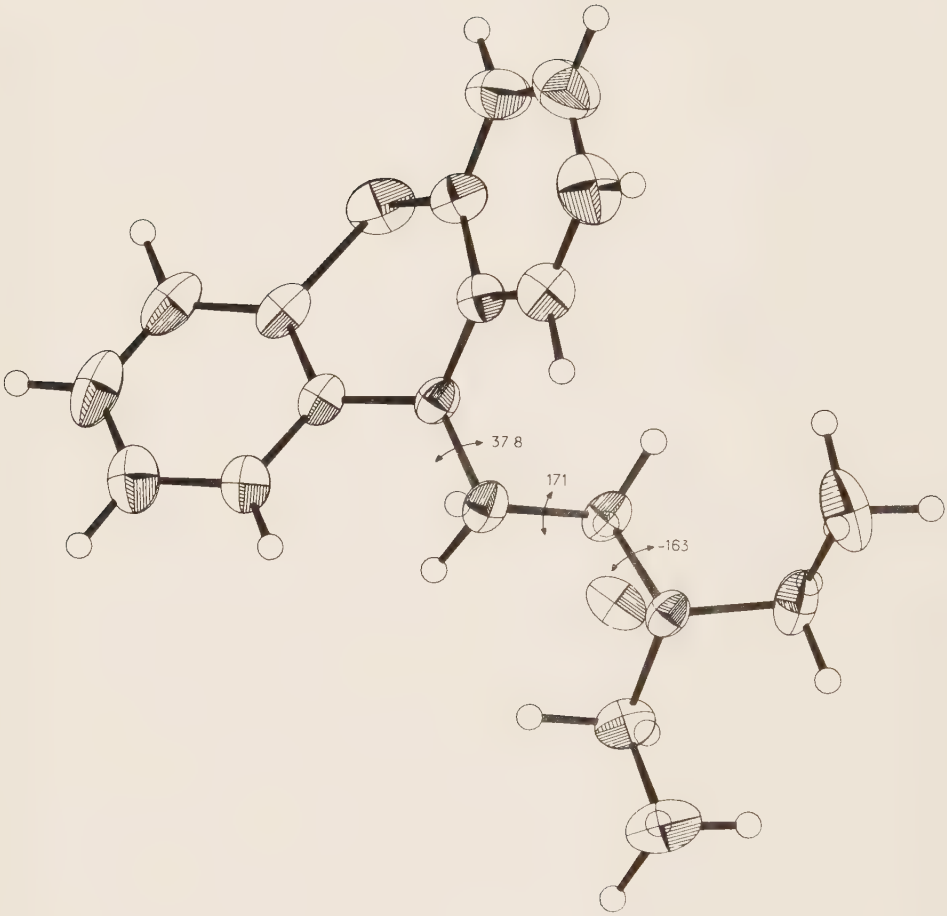



FIGURE 3-4-2 : Ellipsoïdes d'agitation thermique

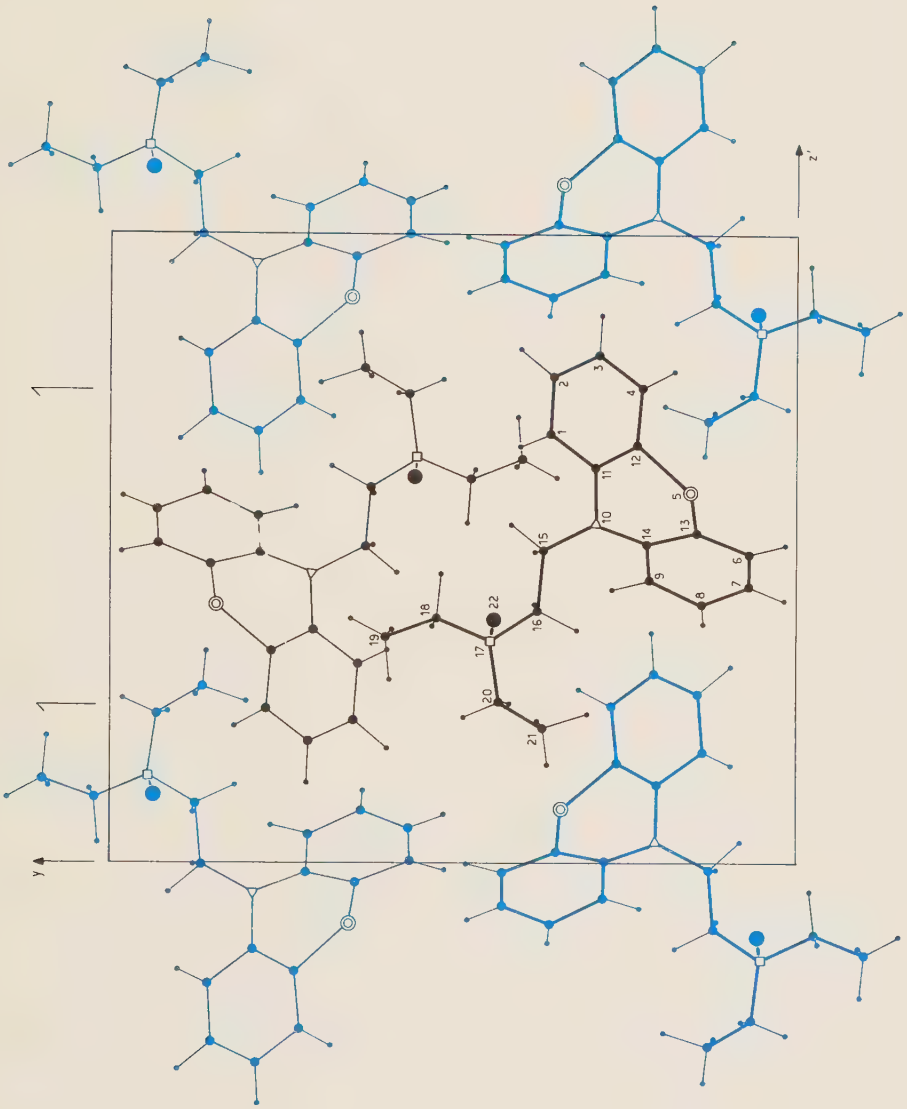



FIGURE 3-4-3 : Projection suivant 100

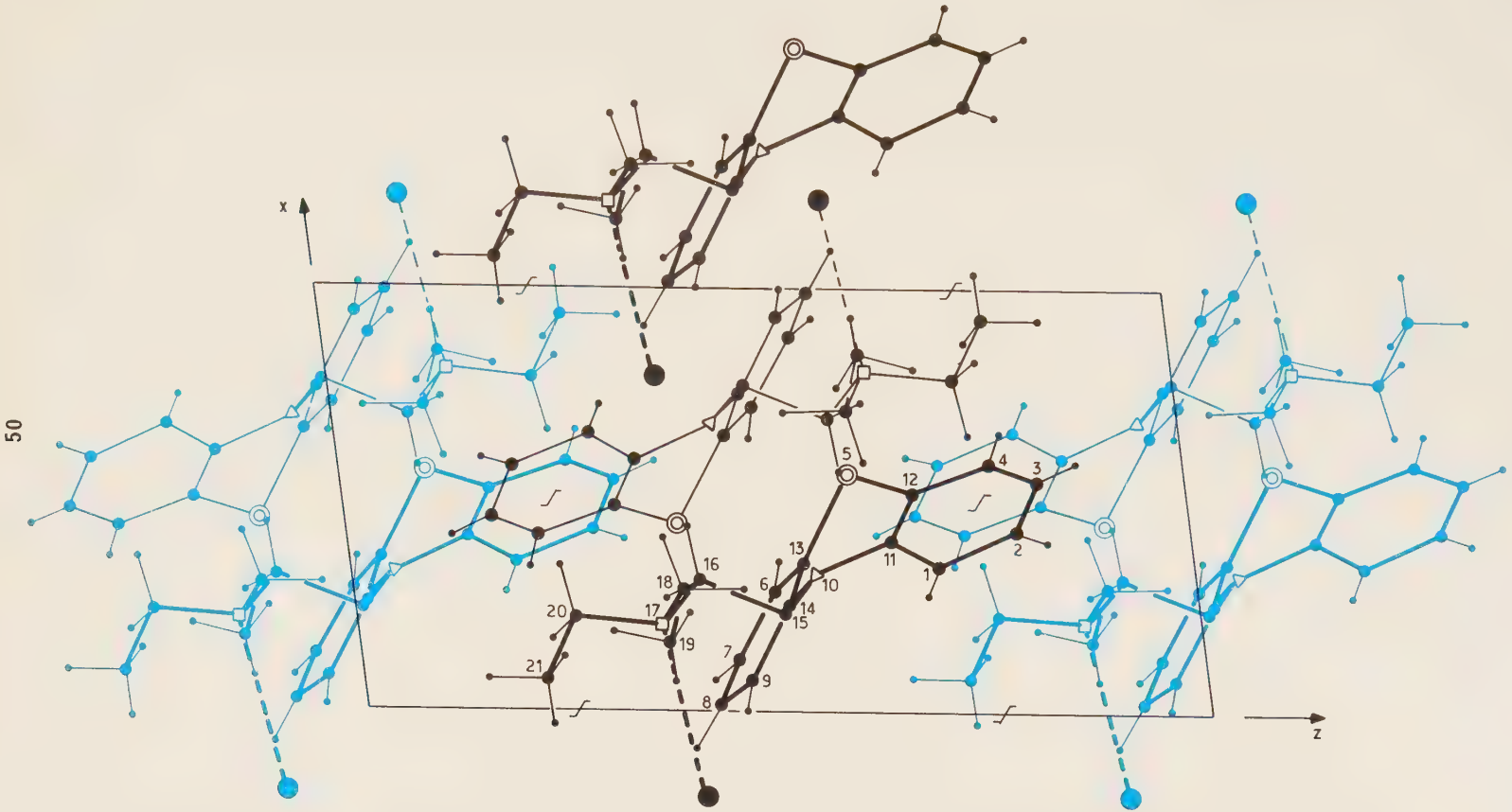



FIGURE 3-4-4 : Projection suivant |010|

Cycle B

$$0,842\,x + 0,503\,y - 0,196\,z + 1,835 = 0 \qquad X^2 = 9,7$$

les écarts des atomes des deux cycles à leur plan moyen sont respectivement :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(1) | -0,007 Å | C(6) | -0,018 Å |
| C(2) | 0,006 | C(7) | 0,009 |
| C(3) | 0,001 | C(8) | 0,007 |
| C(4) | -0,008 | C(9) | -0,013 |
| C(11) | -0,002 | C(13) | 0,012 |
| C(12) | 0,009 | C(14) | -0,004 |

Les écarts des atomes d'azote et de soufre à ces plans sont :

| | | | |
|---|---|---|---|
| N(10) | 0,019 | N(10) | -0,011 |
| S(5) | 0,094 | S(5) | 0,072 |

Les valeurs du paramètre $X^2$ permettant de conclure à la planéité de ces deux cycles. L'atome de soufre s'écarte légèrement des plans des cycles A et B de 0,09 et 0,07 Å respectivement. L'angle des deux plans est de 138°.
La somme des angles de valence de l'atome d'azote N(10) est de 353,2°, c'est-à-dire que cet atome présente une configuration très voisine de $sp^2$.

Chaîne amino-alkyle

Dans l'étude des dérivés de la phénothiazine nous avons adopté une certaine systématique de façon à pouvoir comparer entre elles les différentes molécules. Pour ce faire, nous adoptons le plan des atomes S(5)-N(10)-C(15) comme plan bissecteur du dièdre phénothiazine. D'autre part, les atomes N(10), C(15), C(16) définissant ce que nous appelons le plan de la chaîne (Fig.3-4-3).

L'angle de ces deux plans est égal à 37,8°.

Nous avons reporté sur la figure 3-4-2 l'ensemble des angles conformationnels $\tau$ (Rappelons qu'un angle $\tau$ de torsion entre les atomes A-B-C-D représente l'angle entre les plans A B C et B C D. En regardant à partir de A, $\tau$ est positif pour une rotation dans le sens des aiguilles d'une montre et négatif pour une rotation inverse; la valeur $\tau = 0°$ correspond à l'arrangement cis-planaire des liaisons AB et CD).

Comme le montrent les valeurs des angles indiqués sur la figure 3-4-1, l'atome d'azote N(17) a une configuration tétraédrique et la disposition des groupements éthyles est rigoureusement semblable à celle de la triéthylamine par exemple (Genet, 1965).

## 3-4-5 INTERACTIONS MOLECULAIRES

Cette molécule, particulièrement encombrante, constituée par un noyau phénothiazine qui n'est pas plan, et par une chaîne amino aliphatique diéthylée, ayant deux orientations sensiblement orthogonales ne paraît pas devoir se

prêter à un empilement très compact (voir par exemple Fig.3-4-4 et 3-4-5).

La compacité (calculée suivant les normes de Kitaïgorodskii, 1957) est cependant égale à 0,685, valeur qui n'est pas tellement plus faible que celle de la structure du naphtalène (0,70) et du même ordre que celle du benzène (0,681). Nous verrons que cette compacité relativement forte s'explique par une imbrication des molécules (qui se traduit par une multitude de contacts de Van der Waals) et leur organisation autour des anions $Cl^-$.

Nous étudierons les contacts moléculaires en les classant en trois zones :

1 - entre cycle du noyau et chaîne de deux molécules symétriques par rapport à un centre
2 - entre extrémités de cycles
3 - autour de l'ion $Cl^-$

Seuls les contacts H...$Cl^-$ sont assez étroits, les contacts C-H et C-C sont toujours à la limite de la somme des rayons de Van der Waals.

Contacts entre chaînes et cycles

FIGURE 3-4-5

La position de l'éthyle ($CH_2$) (18) - ($CH_3$) (19) paraît remarquable : l'un des hydrogènes du méthyle terminal H"19 se place à égale distance de C(11) et C(12) du cycle de la molécule voisine (homologue par rapport à un centre de symétrie) :

$$H"(19) - C(11) = 2,95 \text{ Å}$$
$$H"(19) - C(12) = 2,95 \text{ Å}$$

de plus un hydrogène fixé à C(18) est en contact avec l'hydrogène fixé à C(15)

$$H(18) - H(15) = 2,35 \text{ Å}$$

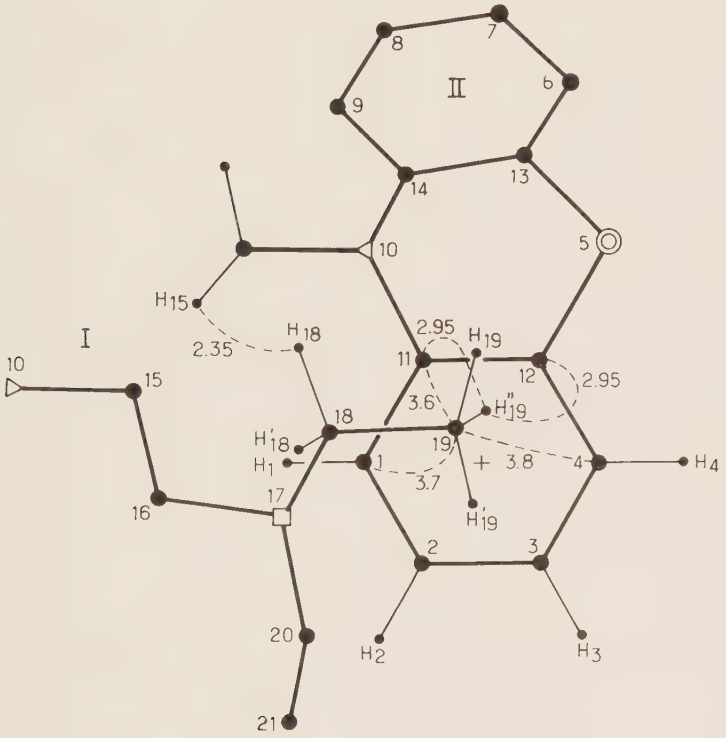



FIGURE 3-4-6

Contacts entre extrémités de cycles

Entre les cycles A de deux molécules symétriques par rapport à un centre, on constate encore que deux hydrogènes sont en contact (H(6)...H(6) = 2,40 Å). Nous avons reporté sur la figure 3-4-7 les proximités les plus significatives. Aucune d'entre elles n'est néanmoins particulièrement remarquable.

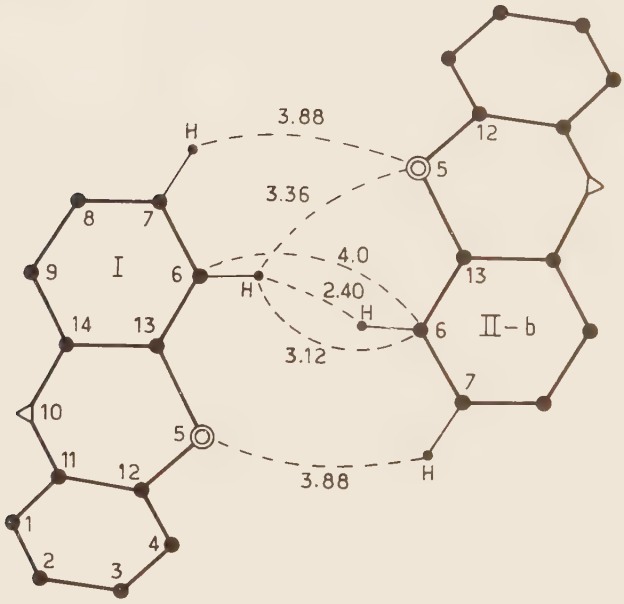



FIGURE 3-4-7

Environnement de l'atome de chlore

Cet atome se présente sous la forme ionique $Cl^-$. Non seulement il est lié fortement à l'azote quaternaire N(17) ($N^+$-H...$Cl^-$ = 3,08 Å) mais il est aussi lié à trois molécules environnantes.

On note : deux contacts avec les hydrogènes des cycles :

$Cl^-$ ...H(4) = 2,62 Å

$Cl^-$ ...H(1) = 2,79 Å

: deux contacts avec des hydrogènes fixés à un carbone en α de l'azote

$$Cl^- \ldots H(18) = 2{,}71 \text{ Å}$$

$$Cl^- \ldots H(16) = 2{,}85 \text{ Å}$$

: un contact avec un hydrogène fixé au C(15)

$$Cl^- \ldots H(15) = 2{,}81 \text{ Å}$$

Toutes ces proximités sont inférieures à la somme des rayons de Van der Waals (3 Å). Toutefois, on ne peut pas parler de véritables liaisons, les angles C-H...$Cl^-$ étant compris entre 133° et 161° (Fig. 3-4-8).

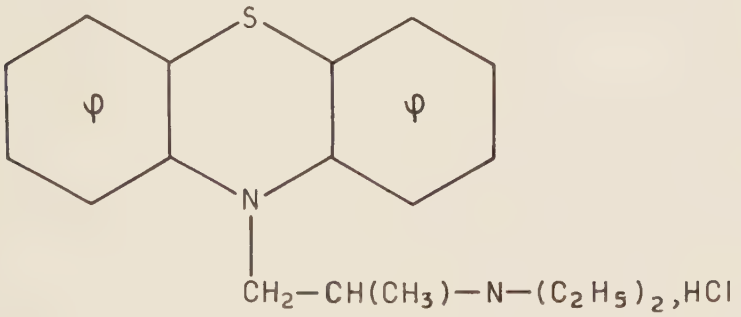
FIGURE 3-4-8

Il apparaît que l'atome de chlore joue un rôle important dans la cohésion cristalline,puisqu'il est le seul à échanger des "contacts" étroits avec des atomes d'hydrogène de quatre molécules dont une véritable liaison de type hydrogène.

## 3-5 CHLORHYDRATE D'ISOTHAZINE

### 3-5-1 CRISTALLISATION

La structure chimique de l'isothazine ou (diéthyl-amino-2 propyl)-10 phénothiazine, diffère fort peu de celle de la diéthazine;




Comme cette dernière, l'isothazine cristallise aisément à partir d'une solution dans un mélange chloroforme-xylène. On obtient des prismes transparents, incolores, allongés suivant |100| .

L'isothazine est appelé Parsidol en pharmacie (3356 RP Rhône-Poulenc).

### 3-5-2 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

a = 8,844 ± 0,003 Å
b = 14,488 ± 0,005
c = 14,836 ± 0,005

β = 98,4 ± 0,2°

Groupe spatial : $P2_1/c$

Nombre de molécules par maille : Z = 4

| | | |
|---|---|---|
| Volume de la maille | : | $V = 1880,6\ \mathring{A}^3$ |
| Masse volumique calculée | : | $\rho_c = 1,237\ g/cm^3$ |
| Masse volumique mesurée | : | $\rho_m = 1,235\ g/cm^3$ |
| Appareillage utilisé pour la mesure des intensités diffractées | : | Diffractomètre automatique Secasi |
| Réflexions mesurées | : | 3031 |
| Réflexions non nulles | : | 2417 |
| Valeur finale du facteur d'accord | : | R = 0,059 |

### 3-5-3 PARAMETRES DE POSITION

Après l'application d'une agitation thermique isotrope (R = 0,126) nous avons pu déterminer la position de tous les atomes d'hydrogène (sauf celui de la liaison $N^+H...Cl^-$) au moyen de sections différences.

| | x | y | z | | x | y | z |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 0,3712 | 0,3894 | 0,6925 | H(1) | 0,290 | 0,440 | 0,675 |
| C(2) | 0,4521 | 0,3961 | 0,7804 | H(2) | 0,425 | 0,450 | 0,820 |
| C(3) | 0,5610 | 0,3315 | 0,8128 | H(3) | 0,620 | 0,330 | 0,875 |
| C(4) | 0,5900 | 0,2585 | 0,7581 | H(4) | 0,680 | 0,210 | 0,780 |
| S(5) | 0,5507 | 0,1607 | 0,5982 | H(6) | 0,395 | 0,000 | 0,535 |
| C(6) | 0,3130 | 0,0552 | 0,5149 | H(7) | 0,140 | -0,020 | 0,440 |
| C(7) | 0,1700 | 0,0431 | 0,4632 | H(8) | -0,035 | 0,115 | 0,400 |
| C(8) | 0,0765 | 0,1185 | 0,4395 | H(9) | 0,055 | 0,250 | 0,455 |
| C(9) | 0,1261 | 0,2063 | 0,4667 | H(15) | 0,305 | 0,440 | 0,530 |
| N(10) | 0,3254 | 0,3085 | 0,5453 | H'(15) | 0,125 | 0,390 | 0,505 |
| C(11) | 0,4014 | 0,3178 | 0,6361 | H(16) | 0,250 | 0,330 | 0,370 |
| C(12) | 0,5111 | 0,2524 | 0,6695 | H(18) | 0,260 | 0,465 | 0,225 |
| C(13) | 0,3636 | 0,1441 | 0,5399 | H'(18) | 0,100 | 0,495 | 0,225 |
| C(14) | 0,2697 | 0,2199 | 0,5168 | H(19) | 0,010 | 0,340 | 0,240 |
| C(15) | 0,2492 | 0,3892 | 0,4997 | H'(19) | 0,180 | 0,310 | 0,230 |
| C(16) | 0,2816 | 0,3914 | 0,4007 | H"(19) | 0,070 | 0,360 | 0,145 |
| N(17) | 0,1725 | 0,4604 | 0,3483 | H(20) | 0,225 | 0,560 | 0,440 |
| C(18) | 0,1632 | 0,4486 | 0,2468 | H'(20) | 0,320 | 0,575 | 0,360 |
| C(19) | 0,1038 | 0,3572 | 0,2130 | H(21) | 0,090 | 0,635 | 0,275 |
| C(20) | 0,2120 | 0,5590 | 0,3767 | H'(21) | 0,110 | 0,690 | 0,370 |
| C(21) | 0,0842 | 0,6263 | 0,3434 | H"(21) | -0,020 | 0,605 | 0,360 |
| C(22) | 0,4453 | 0,4088 | 0,3930 | H(22) | 0,455 | 0,415 | 0,330 |
| $Cl^-$(23) | -0,1413 | 0,4040 | 0,3865 | H'(22) | 0,490 | 0,475 | 0,425 |
| | | | | H"(22) | 0,510 | 0,360 | 0,430 |

TABLEAU 3-5-I

Il est à noter que les hydrogènes liés au méthyl C(22) étaient très peu apparents : toutefois, nous avons pu localiser trois maxima dont les distances et les angles correspondaient très sensiblement aux valeurs attendues : introduites dans l'affinement les coordonnées de ces atomes sont restées stationnaires : cela nous a paru être une bonne confirmation de la localisation adoptée.

## 3-5-4 CONFIGURATION MOLECULAIRE

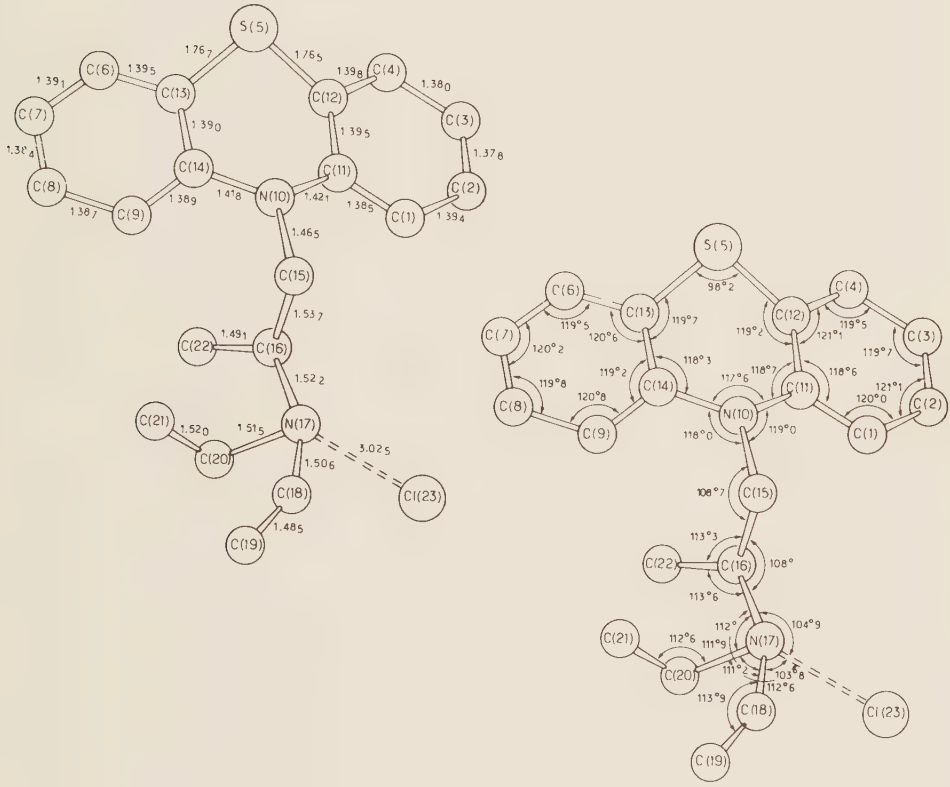



FIGURE 3-5-1 : Distances et angles interatomiques

On remarque que les écarts-type sur les longueurs de liaison se situent autour de 0,0045 Å, et sur les angles, au voisinage de 0,35 degré en moyenne.

Nous avons appliqué le test de Student avec une probabilité d'évènement fortuit de 1%, afin d'apprécier si les écarts des longueurs de liaison aux valeurscommunément admises sont significatifs.

Les figures 3-5-3 et 3-5-4 représentent les projections yz' et xy respectivement. Sur cette dernière, en particulier, on distingue nettement l'apparence de feuillets parallèles à $(10\bar{1})$. Ces feuillets, nous le verrons au paragraphe 3-5-5, sont liés entre eux par des enchainements $N^+CH_2CH_3 \ldots Cl^- \ldots N^+ - CH_2 - CH_3$.

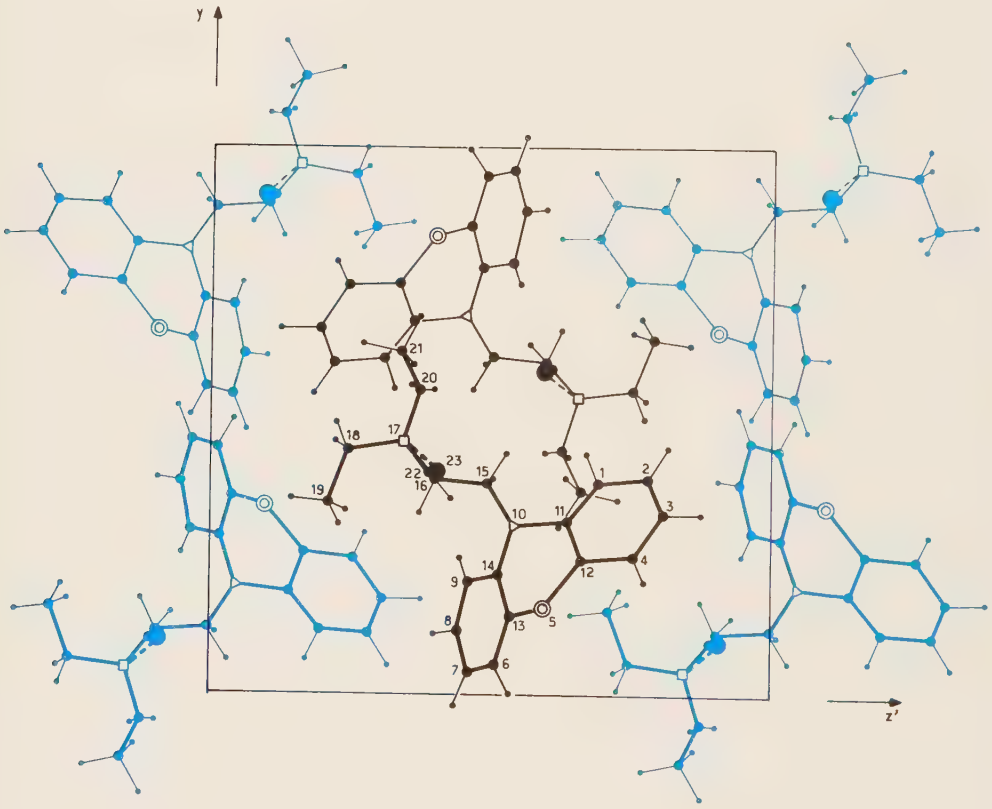



FIGURE 3-5-2 : Projection suivant |100|

Ecarts-type sur les distances et les angles de liaison (Tableaux 3-5-II et 3-5-III).

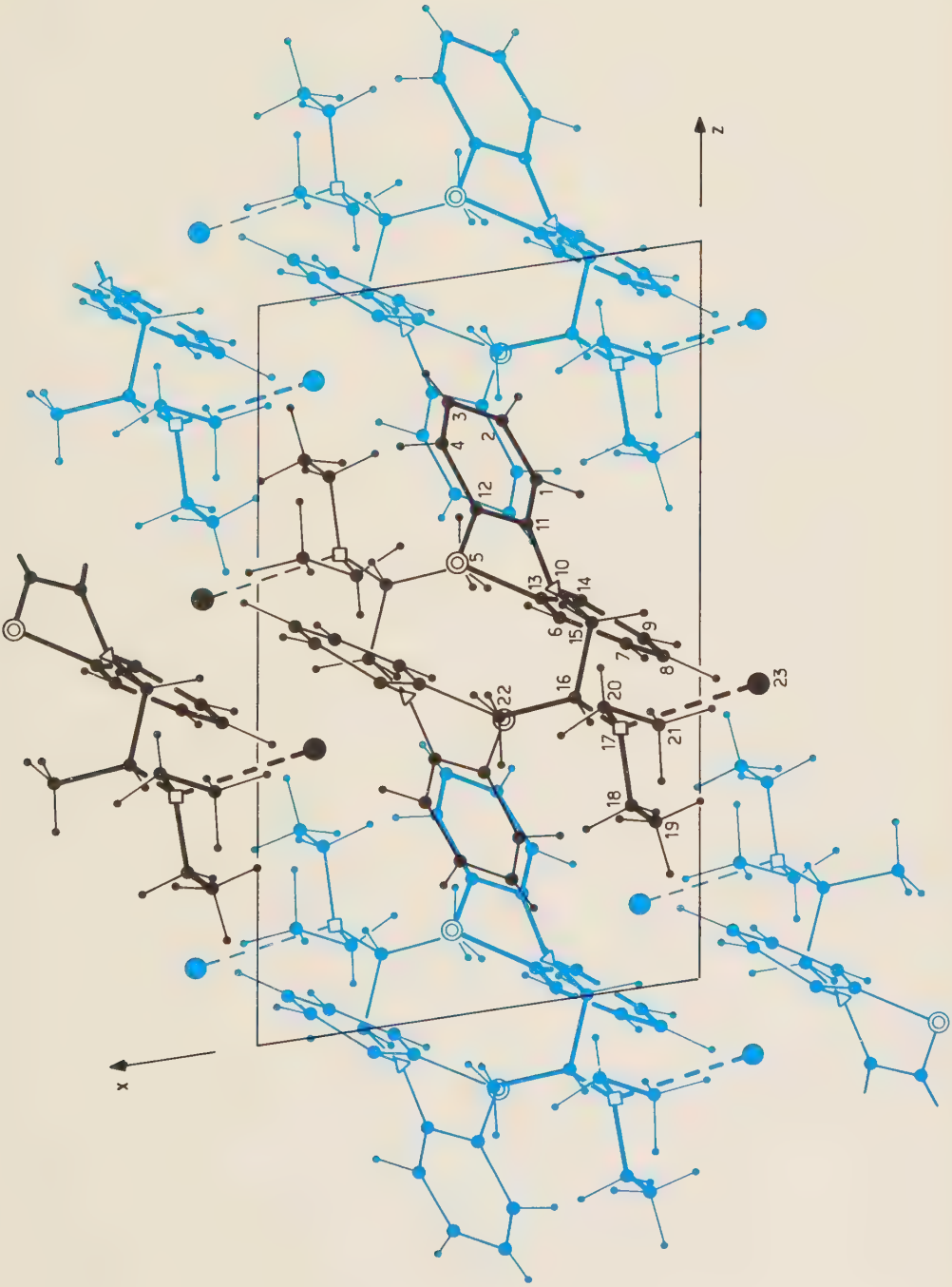



FIGURE 3-5-3 : Projection suivant [010]

| liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2 10^5$ | liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2 10^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | 1 394 | 0,006 | 3,3 | S(5)-C(12) | 1,765 | 0,004 | 1,6 |
| C(2)-C(3) | 1,378 | 0,006 | 4,1 | S(5)-C(13) | 1,767 | 0,004 | 1,7 |
| C(3)-C(1) | 1,380 | 0,006 | 4,1 | N(10)-C(11) | 1,421 | 0,005 | 2,1 |
| C(4)-C(12) | 1,398 | 0,006 | 3,2 | N(10)-C(14) | 1,418 | 0,005 | 2,2 |
| C(12)-C(11) | 1,395 | 0,005 | 2,7 | | | | |
| C(11)-C(1) | 1,385 | 0,005 | 2,7 | N(10)-C(15) | 1,465 | 0,005 | 2,2 |
| | | | | C(15)-C(16) | 1,535 | 0,005 | 2,6 |
| C(9)-C(8) | 1,387 | 0,006 | 3,7 | C(16)-C(22) | 1,491 | 0,005 | 3,1 |
| C(8)-C(7) | 1,384 | 0,007 | 4,4 | C(16)-N(17) | 1,522 | 0,005 | 2,1 |
| C(7)-C(6) | 1,391 | 0,007 | 4,2 | N(17)-C(20) | 1,515 | 0,005 | 2,6 |
| C(6)-C(13) | 1,395 | 0,006 | 3,5 | N(17)-C(18) | 1,506 | 0,005 | 2,8 |
| C(13)-C(14) | 1,390 | 0,006 | 2,9 | C(18)-C(19) | 1,485 | 0,007 | 4,5 |
| C(14)-C(9) | 1,389 | 0,005 | 2,9 | C(20)-C(21) | 1,520 | 0,007 | 4,2 |
| | | | | N(17)-$Cl^-$(23) | 3,025 | 0,003 | 1,0 |

TABLEAU 3-5-II : Longueurs de liaison

| Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2 10^1$ | Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2 10^1$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2)-C(3) | 121,1 | 0,39 | 1,6 | N(10)-C(15)-C(16) | 108,7 | 0,28 | 0,8 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 119,7 | 0,42 | 1,8 | C(15)-C(16)-C(22) | 113,3 | 0,31 | 0,9 |
| C(3)-C(4)-C(12) | 119,5 | 0,39 | 1,5 | C(15)-C(16)-N(17) | 108,0 | 0,27 | 0,8 |
| C(4)-C(12)-C(11) | 121,1 | 0,35 | 1,2 | C(16)-N(17)-C(18) | 111,9 | 0,28 | 0,8 |
| C(12)-C(11)-C(1) | 118,6 | 0,33 | 1,1 | C(16)-N(17)-C(20) | 112,0 | 0,27 | 0,8 |
| C(11)-C(1)-C(2) | 120,0 | 0,35 | 1,3 | C(18)-N(17)-C(20) | 111,2 | 0,29 | 0,9 |
| | | | | N(17)-C(16)-C(22) | 113,6 | 0,29 | 0,9 |
| C(9)-C(8)-C(7) | 119,8 | 0,41 | 1,7 | N(17)-C(18)-C(19) | 113,9 | 0,36 | 1,3 |
| C(8)-C(7)-C(6) | 120,2 | 0,43 | 1,9 | N(17)-C(20)-C(21) | 112,6 | 0,34 | 1,2 |
| C(7)-C(6)-C(13) | 119,5 | 0,40 | 1,6 | | | | |
| C(6)-C(13)-C(14) | 120,6 | 0,36 | 1,3 | C(16)-N(17)-$Cl^-$(23) | 104,9 | 0,15 | 0,2 |
| C(13)-C(14)-C(9) | 119,2 | 0,34 | 1,2 | C(18)-N(17)-$Cl^-$(23) | 103,8 | 0,21 | 0,5 |
| C(14)-C(9)-C(8) | 120,8 | 0,37 | 1,4 | C(20)-N(17)-$Cl^-$(23) | 112,6 | 0,16 | 0,3 |
| | | | | | | | |
| C(12)-S(5)-C(13) | 98,2 | 0,18 | 0,3 | | | | |
| C(11)-N(10)-C(14) | 117,6 | 0,28 | 0,8 | | | | |
| S(5)-C(12)-C(11) | 119,2 | 0,26 | 0,7 | | | | |
| S(5)-C(13)-C(14) | 119,7 | 0,27 | 0,8 | | | | |
| N(10)-C(11)-C(12) | 118,7 | 0,31 | 1,0 | | | | |
| N(10)-C(14)-C(13) | 118,3 | 0,32 | 1,0 | | | | |
| C(14)-N(10)-C(15) | 118,0 | 0,28 | 0,8 | | | | |
| C(11)-N(10)-C(15) | 119,0 | 0,28 | 0,8 | | | | |

TABLEAU 3-5-III : Angles de liaison

Coefficients d'agitation thermique anisotrope et isotrope

| | $B(\AA^2)$ | $\beta_{11}$ | $\beta_{22}$ | $\beta_{33}$ | $\beta_{23}$ | $\beta_{13}$ | $\beta_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 2,97 | 0,0097 | 0,0035 | 0,0032 | 0,0001 | 0,0025 | 0,0000 |
| C(2) | 3,65 | 0,0162 | 0,0048 | 0,0029 | -0,0004 | 0,0004 | -0,0012 |
| C(3) | 4,38 | 0,0178 | 0,0059 | 0,0032 | 0,0011 | -0,0028 | -0,0020 |
| C(4) | 3,72 | 0,0130 | 0,0042 | 0,0042 | 0,0027 | -0,0016 | -0,0007 |
| S(5) | 3,74 | 0,0113 | 0,0035 | 0,0057 | -0,0004 | 0,0018 | 0,0037 |
| C(6) | 4,11 | 0,0175 | 0,0033 | 0,0046 | 0,0000 | 0,0051 | -0,0007 |
| C(7) | 4,48 | 0,0209 | 0,0040 | 0,0051 | -0,0024 | 0,0059 | -0,0076 |
| C(8) | 3,85 | 0,0155 | 0,0046 | 0,0045 | -0,0010 | 0,0028 | -0,0066 |
| C(9) | 3,13 | 0,0119 | 0,0039 | 0,0032 | 0,0004 | 0,0006 | -0,0025 |
| N(10) | 2,22 | 0,0100 | 0,0024 | 0,0027 | 0,0002 | -0,0011 | 0,0000 |
| C(11) | 2,33 | 0,0083 | 0,0028 | 0,0026 | 0,0007 | 0,0010 | -0,0010 |
| C(12) | 2,70 | 0,0095 | 0,0033 | 0,0035 | 0,0014 | 0,0011 | 0,0001 |
| C(13) | 2,99 | 0,0113 | 0,0033 | 0,0034 | -0,0001 | 0,0028 | -0,0015 |
| C(14) | 2,44 | 0,0113 | 0,0025 | 0,0028 | 0,0002 | 0,0020 | -0,0011 |
| C(15) | 2,44 | 0,0110 | 0,0028 | 0,0027 | 0,0006 | 0,0011 | 0,0008 |
| C(16) | 2,17 | 0,0082 | 0,0028 | 0,0027 | 0,0001 | 0,0023 | 0,0007 |
| N(17) | 2,47 | 0,0097 | 0,0028 | 0,0025 | 0,0006 | 0,0006 | -0,0001 |
| C(18) | 3,85 | 0,0165 | 0,0056 | 0,0025 | 0,0013 | 0,0017 | -0,0007 |
| C(19) | 4,89 | 0,0248 | 0,0064 | 0,0032 | -0,0032 | 0,0025 | 0,0006 |
| C(20) | 3,44 | 0,0127 | 0,0030 | 0,0045 | 0,0010 | 0,0009 | 0,0001 |
| C(21) | 4,47 | 0,0148 | 0,0042 | 0,0068 | 0,0021 | 0,0045 | 0,0045 |
| C(22) | 3,51 | 0,0102 | 0,0045 | 0,0048 | 0,0009 | 0,0061 | 0,0023 |
| $Cl^-$(23) | 3,22 | 0,0070 | 0,0041 | 0,0049 | -0,0017 | 0,0022 | -0,0006 |

TABLEAU 3-5-IV : Paramètres d'agitation thermique

On remarque une agitation thermique importante des atomes C(1), C(2), C(3), C(4) et C(6), C(7), C(8), C(9), d'ailleurs tout à fait comparable en intensité et en forme à celle des atomes correspondants de la diéthazine.

Configuration du noyau phénothiazine

Aucun écart n'apparaît significatif sur la longueur de liaison par comparaison à 1,39 Å pour C-C et 1,42 Å pour C-N.

Notons, que seuls les angles de liaison autour de l'azote N(10) s'écartent d'une manière significative de 120°. La somme des trois angles de valence de cet atome est de 354,6°, valeur pratiquement identique à celle trouvée pour la diéthazine. Cet atome d'hybridation $sp^2$ voit ses liaisons légèrement déformées par la forme en toit du noyau.

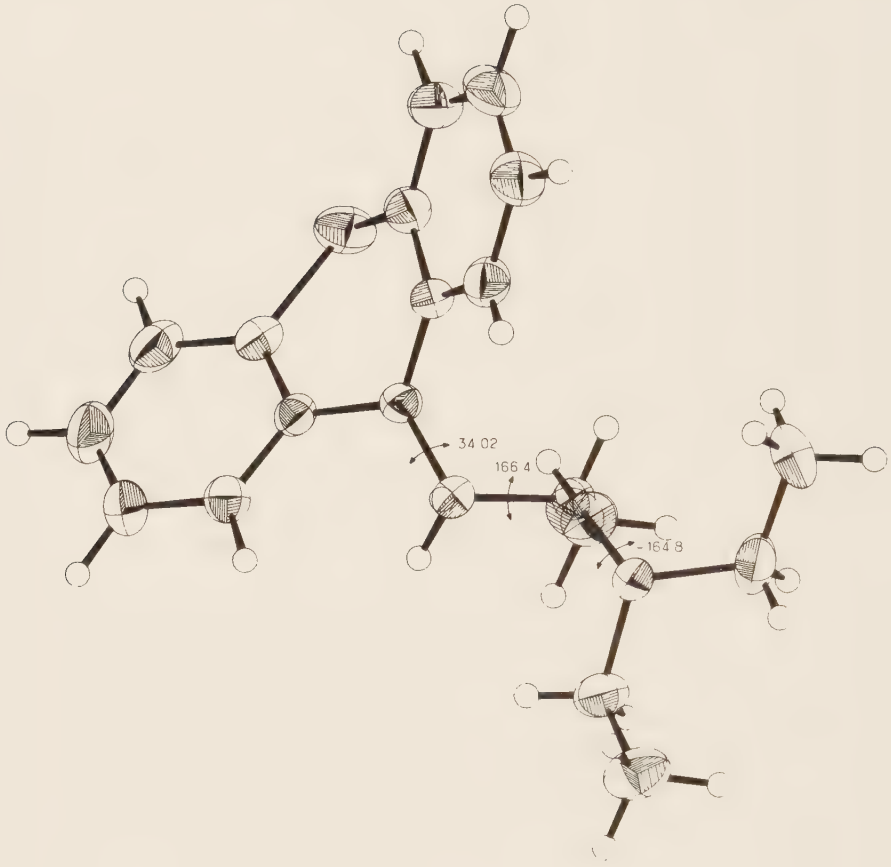



FIGURE 3-5-4 : Ellipsoïdes d'agitation thermique

Les plans moyens,calculés à partir des coordonnées des six atomes de chaque cycle, ont pour équation, par rapport au référentiel orthonormé x, y, z' :

Cycle A

$$0,513\,x + 0,098\,y - 0,853\,z + 5,319 = 0 \qquad X^2 = 2,3$$

Cycle B

$$0,763\,x + 0,548\,y - 0,357\,z - 0,961 = 0 \qquad X^2 = 3,4$$

Les écarts des atomes des deux cycles à leur plan moyen sont respectivement :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(1) | -0,008 Å | C(6) | -0,013 Å |
| C(2) | 0,002 | C(7) | 0,005 |
| C(3) | 0,007 | C(8) | 0,004 |
| C(4) | -0,009 | C(9) | -0,006 |
| C(11) | 0,005 | C(13) | 0,011 |
| C(12) | 0,003 | C(14) | -0,001 |

Les deux cycles peuvent être considérés comme parfaitement plans, ce qui confirme la variable $X^2$ du test de Pearson.

Les atomes de Soufre S(5) et d'azote N(10) sont distants des cycles A et B respectivement de :

| | | | |
|---|---|---|---|
| S(5) | 0,020 | S(5) | 0,109 |
| N(10) | 0,027 | N(10) | 0,000 |

L'angle des deux plans des cycles est de 138,5° valeur à rapprocher des 138° trouvés pour la diéthazine.

Configuration de la chaîne amino-alkyle

Conformément à la représentation déjà adoptée, si nous prenons pour référence le plan N(10) C(15 C(16), d'équation :

$$0,786\ x + 0,549\ y + 0,283\ z + 6,054 - 0$$

d'une part, et d'autre part, le plan formé par les atomes S(5), N(10), C(15) (qui matérialise sensiblement le bissecteur du dièdre phénothiazine), nous trouvons que l'angle des deux plans est de 34°, donc légèrement inférieur à celui de la diéthazine (37,8°). Par comparaison à cette dernière structure, il est probable que le méthyle C(22) déplace le centre de gravité de la chaîne et il n'est pas surprenant de trouver deux angles qui diffèrent de près de 4°.

La distance $N^+(17)\ldots Cl^-$ (22) de 3,025 Å $\pm$ 0,003 démontre l'existence d'une liaison hydrogène importante.

Les angles autour de $N^+(17)$ :

$$C(16)\text{-}N(17)\text{-}C(18) \simeq 112°$$
$$C(18)\text{-}N(17)\text{-}C(20) \simeq 111°$$
$$C(16)\text{-}N(17)\text{-}C(20) \simeq 112°$$

prouvent que N(17) est un azote quaternaire.

Les angles tels que :

$$Cl(22)\text{-}N(17)\text{-}C(16) \simeq 105°$$
$$Cl(22)\text{-}N(17)\text{-}C(18) \simeq 104°$$
$$Cl(22)\text{-}N(17)\text{-}C(20) \simeq 112°$$

montrent que l'hydrogène lié à $N^+(17)$ doit se trouver très près du segment Cl ... N de la liaison hydrogène.

### 3-5-5 INTERACTIONS MOLECULAIRES

Au cours de l'étude de la diéthazine, nous avons mis en évidence le fait que, seul l'atome de chlore paraissait jouer un rôle bien défini dans la cohésion de l'édifice cristallin.

A propos de l'isothazine, nous pourrions reprendre les mêmes termes. Cet édifice très solide (point de fusion 211°C) ne semble pas comporter de liaisons particulièrement définies, mais une multitude de contacts entre molécules que l'on peut grouper en trois zones :

- entre chaîne et cycle de deux molécules homologues par rapport à un centre de symétrie
- entre extrémités de cycles
- autour de l'atome de chlore

La compacité, en dépit de l'adjonction du groupement méthyle, est très légèrement supérieur à celle de la diéthazine (0,69 au lieu de 0,685). Cette augmentation de la compacité va de pair avec l'augmentation du point de fusion, ce qui paraît logique (F = 211°C au lieu de 175°C).

Contacts entre chaînes et cycles

Sur la figure 3-5-5, nous avons reporté les proximités atomiques les plus remarquables. On peut constater, que l'atome d'hydrogène

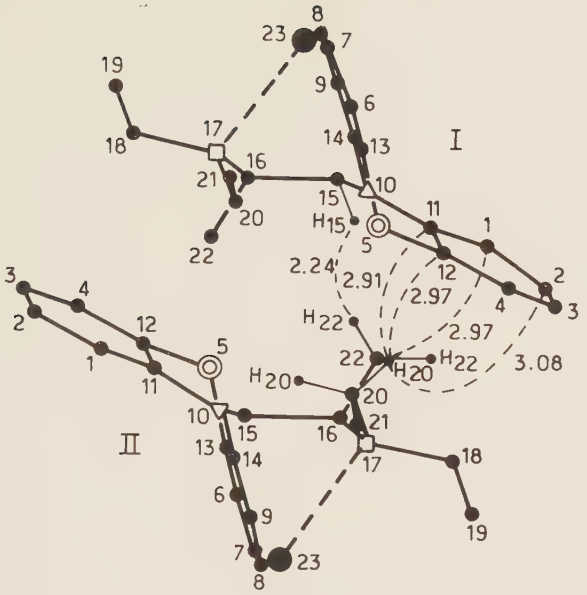



FIGURE 3-5-5

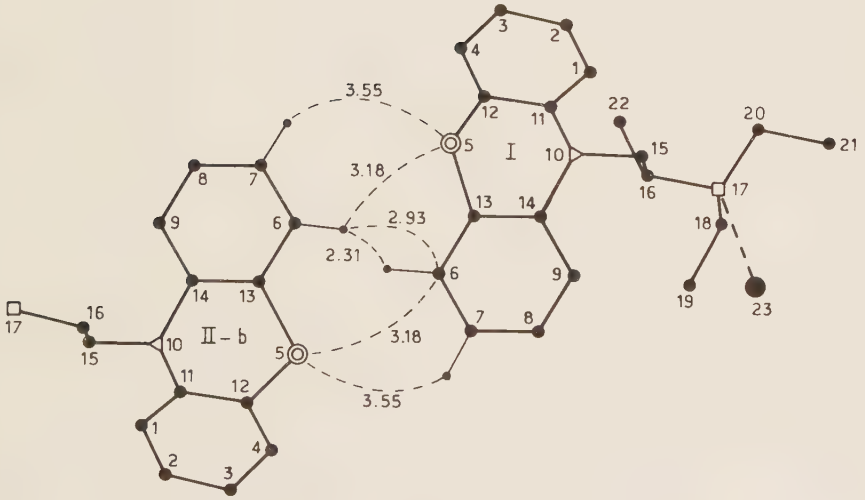



FIGURE 3-5-6

H(20) se place à moins de 3 Å des carbones C(1), C(11), C(12) et à 3,08 Å du C(2) du cycle $\phi_I$ le plus proche (molécule homologue par rapport à un centre de symétrie en $\frac{1}{2}\ \frac{1}{2}\ \frac{1}{2}$).

De même l'atome H(22) se trouve très proche d'un atome d'hydrogène H(15) puisque la distance est 2,24 Å.

Contacts entre extrêmités de cycles

Les molécules en contact sont homologues par rapport à un centre (en $\frac{1}{2},\frac{1}{2},0$). Les interactions, que l'on peut ainsi mettre en évidence ne semblent pas jouer un grand rôle dans la cohésion cristalline; elles se situent toutes

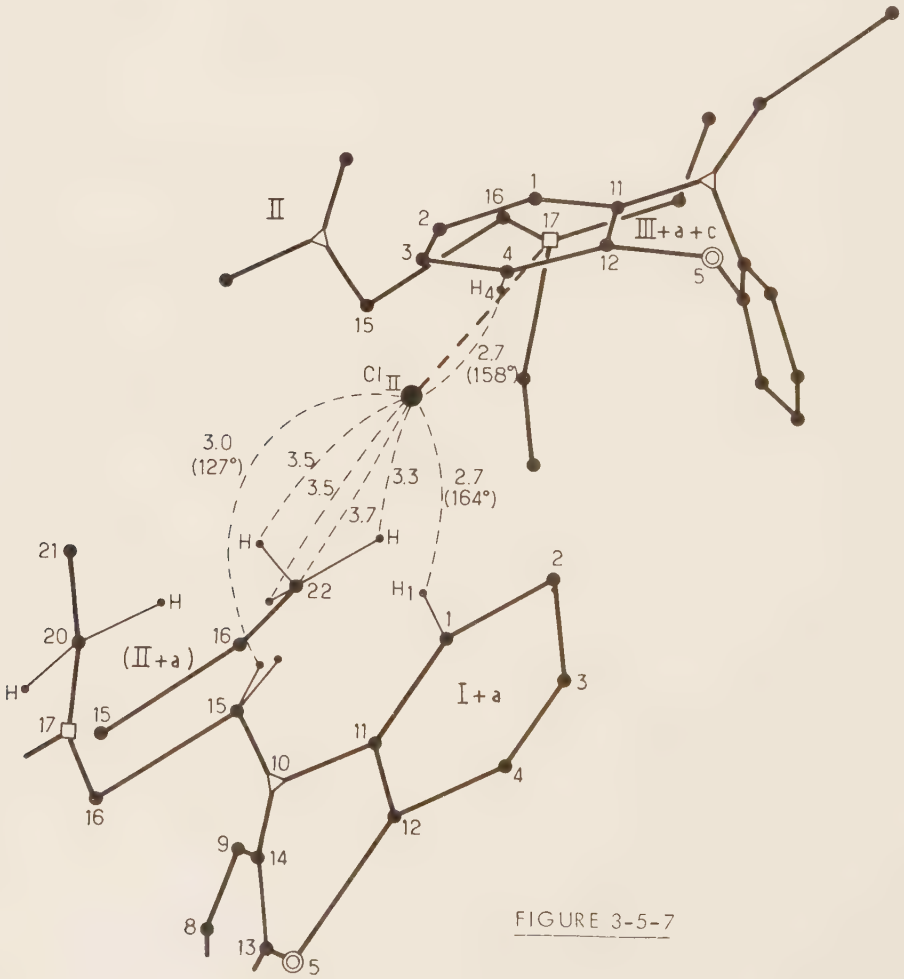



FIGURE 3-5-7

à la limite des sommes des rayons de Van der Waals des atomes. Notons, toutefois, une distance de 2,93 Å entre C(6) et H(6) ainsi que la proximité entre deux atomes d'hydrogène H(6) à 2,36 Å (Fig. 3-5-6).

Organisation autour des atomes de Chlore

Chaque anion chlore est lié à un cathion thiazinium d'une molécule bien déterminée au moyen d'un pont hydrogène $Cl^- \ldots H\text{-}N^- = 3{,}02$ Å.

Néanmoins, lorsqu'on étudie l'environnement de l'ion chlore, on constate qu'il se trouve à 2,7 Å des atomes H(1) et H(4) de deux molécules voisines ($R_{Cl} + R_H \sim 3$ Å). Les angles Cl-H(1)-C(1) et Cl-H(4)-C(4) valent respectivement 164° et 158° (Fig. 3-5-7). Mieux encore, parallèlement à l'axe cristallographique $\vec{a}$ on peut remarquer que l'atome de chlore vient s'encager dans la "cuvette" du méthyle C(22) fixé en C(16) de la molécule sous-jacente. La direction $Cl^- \ldots C(22)$, est quasi opposée à la direction $Cl^- \ldots N(17)$. Ainsi se réalise un enchainement $N^+(17)\text{-}C(16)H_2\text{-}C(22)H_3 \ldots Cl^- \text{---} H\text{-}N^+C(16)H_2\text{-}C(22)H_3$ assurant une cohésion importante dans cette direction (Fig. 3-5-8).

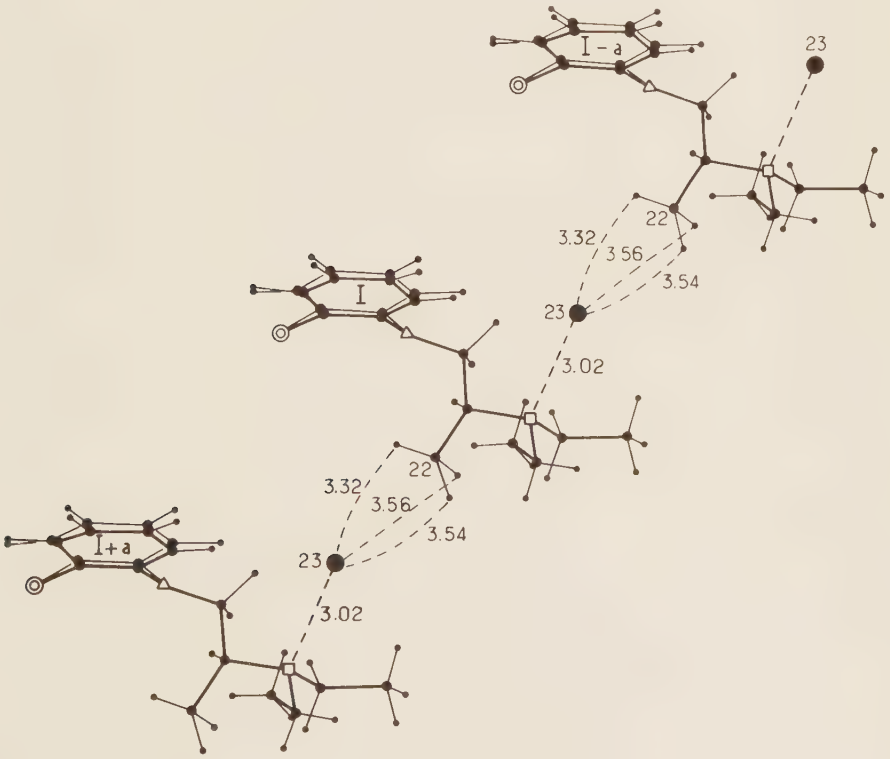



FIGURE 3-5-8 : Enchainement $Cl \ldots CH'_3$

Il semble bien que nous soyons en présence d'un phénomène de "Close-packing" au delà des distances de Van der Waals.

Une telle disposition a été fréquemment observée par Y. Barrans (1971) dans les halogénures de méthonium ou de carbamoylcholine.

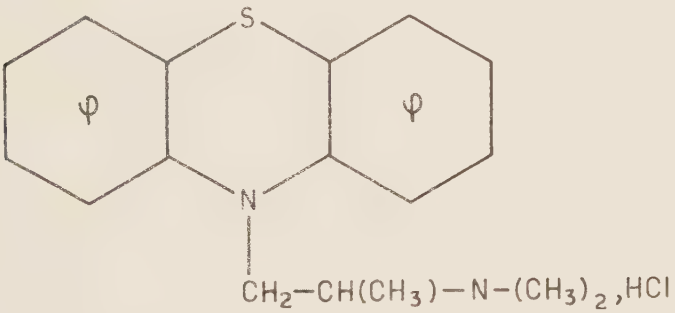
---

## 3-6 CHLORHYDRATE DE PROMETHAZINE

### 3-6-1 CRISTALLISATION

La prométhazine ou (diméthyl-amino-2 propyl)-10 phénothiazine est très connue sous le nom de phénergan (3277 Rhône-Poulenc).

La prométhazine est très soluble dans le chloroforme, l'eau, l'alcool éthylique. On peut obtenir des cristaux prismatiques, pratiquement incolores et assez volumineux, par évaporation d'une solution dans le chloroforme, à laquelle on ajoute du benzène et du toluène.
La formule développée est :




Les cristaux ainsi préparés ont la forme de prismes allongés dans la direction $|010|$ , dont la section est approximativement rectangulaire.

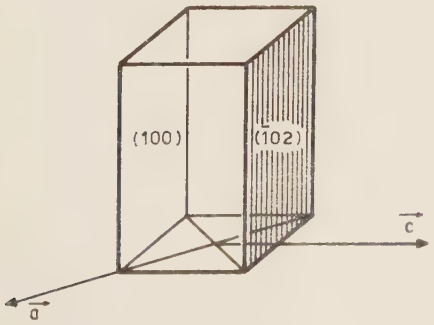



FIGURE 3-6-1 : Clivage d'un cristal de prométhazine

Les faces naturelles correspondent à (100) et ($\bar{1}02$). Sur les plans ($\bar{1}02$) apparaît un ensemble de stries qui sont les traces des plans de clivage parallèles à (100) Fig.3-6-1).

Ce phénomène de clivage est très gênant :

- Il est, comme nous le verrons au paragraphe 3-6-5, en relation directe avec les liaisons intermoléculaires.

- Il entraine un phénomène de mosaïcité important, d'où un élargissement, et même un dédoublement des raies de diffraction ; en effet, le cristal se comporte comme une juxtaposition de domaines monocristallins légèrement décalés entre eux.

Cette mauvaise qualité des cristaux nous a contraint à réaliser de très nombreuses cristallisations, en variant les conditions expérimentales, afin d'obtenir un échantillon donnant des taches de diffraction acceptables.

Le meilleur procédé consiste à refroidir assez rapidement une solution à chaud dans le chlorobenzène. On obtient alors de petits cristaux (0,1 x 0,2 x 0,4) apparemment corrects (sans traces de clivage), bien que les taches de diffraction révèlent leur caractère encore très imparfait, qui semble s'accroître avec le temps.

Comme nous le verrons, nous avons réalisé trois séries de mesures avec trois appareils et trois cristaux différents, dans le but d'obtenir des informations aussi correctes que le permettaient les cristaux.

### 3-6-2 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

$a = 15,712 \pm 0,005$ Å
$b = 8,344 \pm 0,003$
$c = 15,698 \pm 0,005$
$\beta = 123,5 \pm 0,3°$

Groupe spatial : $P2_1/c$

Nombre de molécules par maille : $Z = 4$

Volume de la maille : $V = 1716,1$ Å$^3$

Masse volumique mesurée : $\rho_m = 1,257$ g/cm$^3$
Masse volumique utilisée : $\rho_c = 1,258$ g/cm$^3$

Appareillage utilisé pour la mesure des intensités diffractées : Rétigraphe de De Jong
Diffractomètre automatique Secasi
Diffractomètre automatique Siemens (*)

* Réflexions mesurées : 2876
* Réflexions non nulles : 1403
* Valeur finale du facteur d'accord : R = 0,088

---

(*) Ces données sont relatives aux mesures effectuées au diffractomètres Siemens.

## 3-6-3 PARAMETRES DE POSITION

Etant donné la relative mauvaise qualité des cristaux il n'a pas été possible d'obtenir ce que l'on convient d'appeler "une bonne structure". Le facteur d'accord en témoigne, R = 0,088. Avec de telles mesures, il n'a pas été possible de placer tous les atomes d'hydrogène. Leur position a été définie théoriquement chaque fois que cela s'est avéré possible. Ceux du méthyle C(18) sont apparus sur les sections différence. Il n'a pas été possible de placer les hydrogènes des méthyles C(19) et C(20). Ceci n'est pas surprenant : les coordonnées de ces carbones sont en effet sûrement incorrectes.

| | x | y | z | | x | y | z |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 0,2228 | 0,5231 | 0,3401 | H(1) | 0,155 | 0,540 | 0,326 |
| C(2) | 0,2543 | 0,3653 | 0,3502 | H(2) | 0,203 | 0,264 | 0,341 |
| C(3) | 0,3499 | 0,3311 | 0,3673 | H(3) | 0,360 | 0,194 | 0,365 |
| C(4) | 0,4129 | 0,4558 | 0,3743 | H(4) | 0,485 | 0,449 | 0,384 |
| S(5) | 0,4625 | 0,7746 | 0,3803 | H(6) | 0,457 | 0,961 | 0,228 |
| C(6) | 0,3881 | 0,9800 | 0,2156 | H(7) | 0,326 | 1,137 | 0,087 |
| C(7) | 0,3102 | 1,0750 | 0,1367 | H(8) | 0,162 | 1,151 | 0,068 |
| C(8) | 0,2173 | 1,0818 | 0,1253 | H(9) | 0,122 | 1,003 | 0,190 |
| C(9) | 0,1966 | 0,9980 | 0,1907 | H(15) | 0,166 | 0,999 | 0,327 |
| N(10) | 0,2549 | 0,8151 | 0,3348 | H'(15) | 0,111 | 0,824 | 0,291 |
| C(11) | 0,2843 | 0,6518 | 0,3469 | H(16) | 0,225 | 0,709 | 0,484 |
| C(12) | 0,3816 | 0,6130 | 0,3664 | H(18) | 0,204 | 1,037 | 0,618 |
| C(13) | 0,3679 | 0,8959 | 0,2806 | H'(18) | 0,204 | 0,787 | 0,624 |
| C(14) | 0,2735 | 0,9052 | 0,2686 | H"(18) | 0,106 | 0,913 | 0,579 |
| C(15) | 0,1711 | 0,8580 | 0,3457 | | | | |
| C(16) | 0,2075 | 0,8370 | 0,4601 | | | | |
| N(17) | 0,1391 | 0,8961 | 0,4788 | | | | |
| C(18) | 0,1707 | 0,9135 | 0,5891 | | | | |
| C(19) | 0,0459 | 0,7528 | 0,4195 | | | | |
| C(20) | 0,3083 | 0,9707 | 0,5317 | | | | |
| $Cl^{-}$(21) | 0,0482 | 1,2086 | 0,3825 | | | | |

TABLEAU 3-6-I

Comme indiqué plus haut, trois séries de mesures ont conduit à trois résultats comparables, où apparaissent les mêmes anomalies sur les liaisons C(16)-N(17), C(16)-C(20), N(17)-C(19). Nous avons reporté les différents résultats obtenus dans le tableau comparatif suivant (3-6-II).

| | | | |
|---|---|---|---|
| (1) | Rétigraphe de De Jong<br>R = 11,5% | C(16)-N(17)<br>C(16)-C(20)<br>N(17)-C(19) | 1,43 Å<br>1,67<br>1,68 |
| (2) | Diffractomètre Secasi<br>R = 10,85% | C(16)-N(17)<br>C(16)-C(20)<br>N(17)-C(19) | 1,40 Å<br>1,71<br>1,69 |
| (3) | Diffractomètre Siemens<br>R = 8,83% | C(16)-N(17)<br>C(16)-C(20)<br>N(17)-C(19) | 1,35 Å<br>1,76<br>1,72 |

TABLEAU 3-6-II

Les mesures ont été effectuées sur trois cristaux différents. Le même programme a été utilisé, pour l'affinement par moindres carrés des paramètres atomiques.

Dans le cas des mesures au rétigraphe De Jong, les positions des hydrogènes du méthyle C(18) n'avaient pas été déterminées.

Il apparaît sur ce tableau que les erreurs de mesures étant de plus en plus faibles de (1) à (3) - compte tenu de la qualité du matériel utilisé - l'imperfection cristalline joue un rôle de plus en plus prépondérant et l'écart des longueurs de liaison calculées, aux valeurs habituellement admises, s'accentue.

Dans la suite de l'exposé, nous avons reporté, en regard de chaque valeur numérique importante, la valeur correspondante calculée lors des premières mesures effectuées au rétigraphe De Jong (ces valeurs apparaissent entre parenthèses précédées du signe *).

Les figures 3-6-3 et 3-6-4 représentent les projections de la structure parallèlement à |010| et |100| .

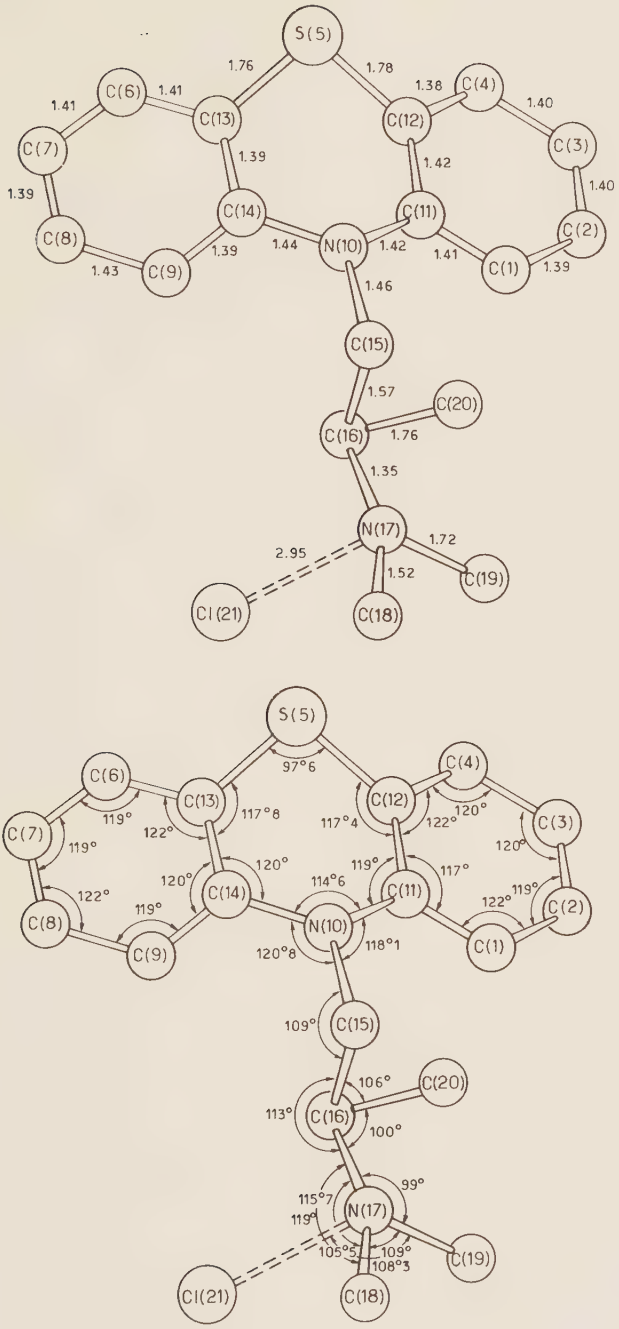



FIGURE 3-6-2 : Distances et angles interatomiques

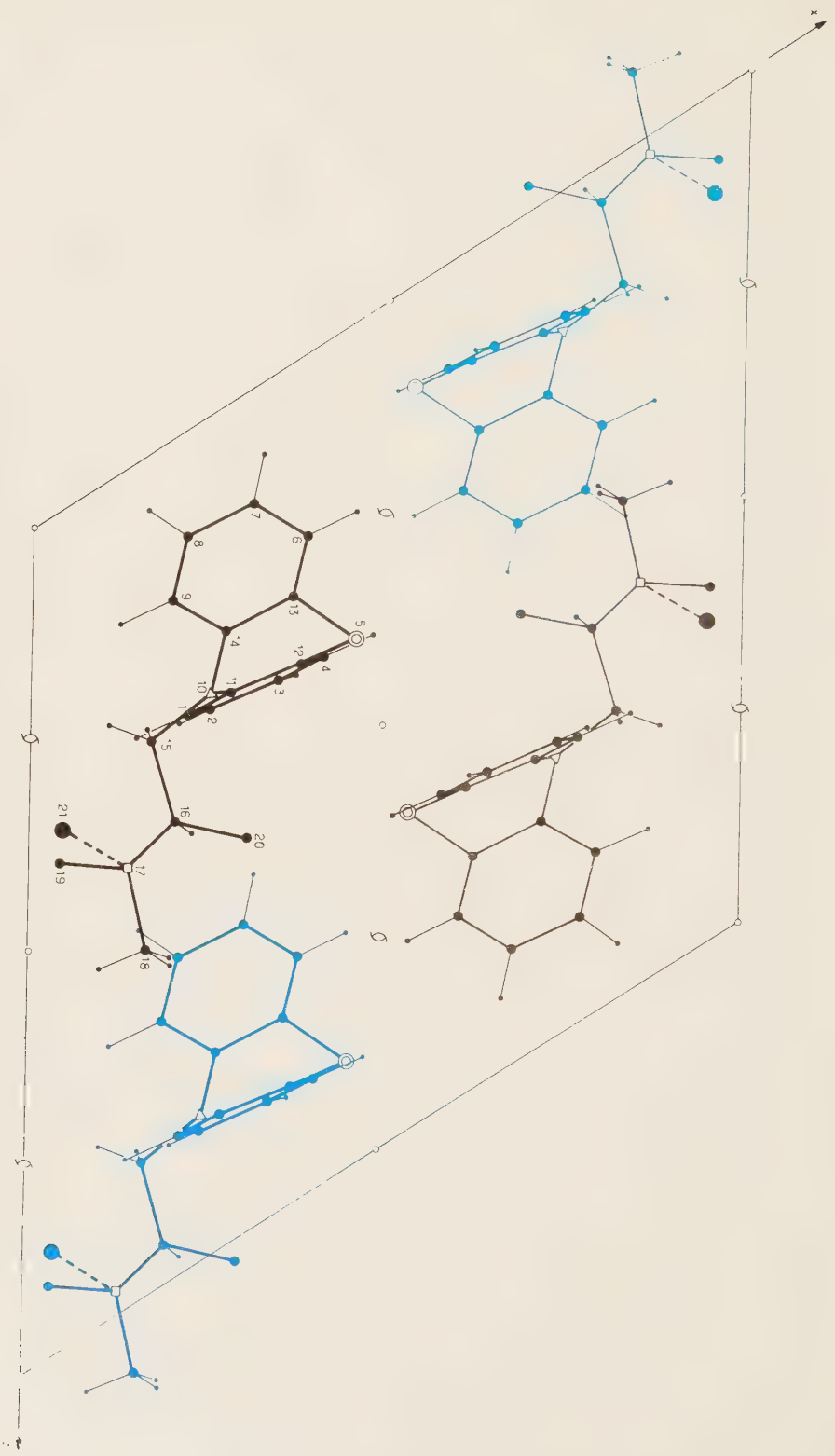



FIGURE 3-6-3 : Projection suivant |010|

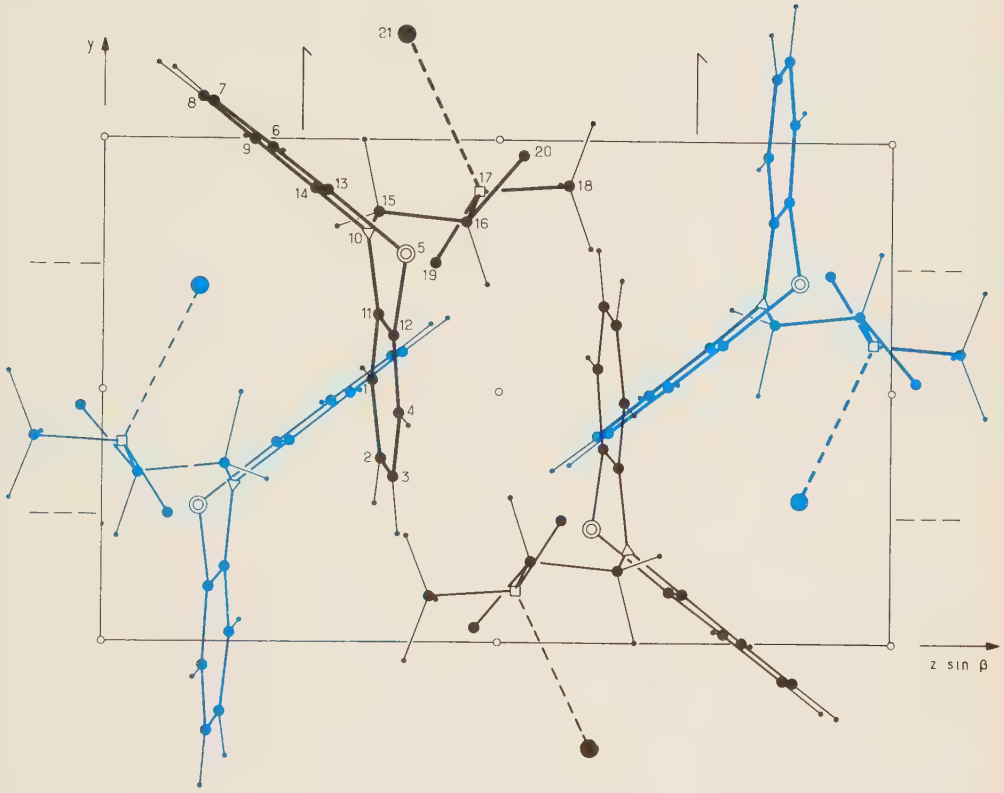



FIGURE 3-6-4 : Projection suivant |100|

## 3-6-4 CONFIGURATION MOLECULAIRE

Il apparaît sur la tableau 3-6-III des valeurs des écarts type σ importantes. De ce fait, les écarts constatés aux valeurs habituelles des longueurs de liaison ne sont pas significatifs. Notamment, la dissymétrie des liaisons C-S et C-N.

C(12) - S(5) = 1,78 Å (* 1,78)
C(13) - S(5) = 1,76 Å (* 1,77)

C(14)-N(10) = 1,44 Å (* 1,42)
C(11)-N(10) = 1,42 Å (* 1,42)

La moyenne des liaisons des cycles est, dans les deux cas, égale à 1,40 Å.

| liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^4$ | liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^4$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | 1,386 | 0,017 | 3,0 | S(5)-C(12) | 1,783 | 0,011 | 1,4 |
| C(2)-C(3) | 1,405 | 0,018 | 3,4 | S(5)-C(13) | 1,762 | 0,012 | 1,7 |
| C(3)-C(4) | 1,398 | 0,018 | 3,3 | N(10)-C(11) | 1,417 | 0,014 | 2,0 |
| C(4)-C(12) | 1,379 | 0,017 | 2,9 | N(10)-C(14) | 1,437 | 0,014 | 2,2 |
| C(12)-C(11) | 1,422 | 0,015 | 2,5 | | | | |
| C(11)-C(1) | 1,406 | 0,015 | 2,5 | N(10)-C(15) | 1,458 | 0,015 | 2,4 |
| | | | | C(15)-C(16) | 1,569 | 0,021 | 4,7 |
| | | | | C(16)-C(20) | 1,763 | 0,022 | 5,2 |
| C(6)-C(7) | 1,414 | 0,022 | 4,9 | C(16)-N(17) | 1,351 | 0,023 | 5,5 |
| C(7)-C(8) | 1,391 | 0,021 | 4,6 | N(17)-C(18) | 1,517 | 0,021 | 4,8 |
| C(8)-C(9) | 1,427 | 0,019 | 3,7 | C(17)-C(19) | 1,721 | 0,021 | 4,6 |
| C(9)-C(14) | 1,390 | 0,016 | 2,8 | N(17)-$Cl^-$(21) | 2,949 | 0,015 | 2,5 |
| C(14)-C(13) | 1,388 | 0,016 | 2,9 | | | | |
| C(13)-C(6) | 1,413 | 0,019 | 3,9 | | | | |

TABLEAU 3-6-III : Longueurs de liaison

| Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2$ | Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(2)-C(1)-C(11) | 122 | 1,1 | 1,2 | N(10)-C(15)-C(16) | 109 | 1,1 | 1,1 |
| C(1)-C(2)-C(3) | 119 | 1,2 | 1,4 | C(15)-C(16)-N(17) | 113 | 1,4 | 2,0 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 120 | 1,2 | 1,4 | C(15)-C(16)-C(20) | 106 | 1,2 | 1,4 |
| C(3)-C(4)-C(12) | 120 | 1,1 | 1,3 | N(17)-C(16)-C(20) | 100 | 1,3 | 1,7 |
| C(4)-C(12)-C(11) | 122 | 1,1 | 1,1 | C(16)-N(17)-C(18) | 119 | 1,4 | 2,0 |
| C(12)-C(11)-C(1) | 117 | 1,0 | 1,0 | C(16)-N(17)-C(19) | 99 | 1,3 | 1,6 |
| | | | | C(18)-N(17)-C(19) | 109 | 1,2 | 1,4 |
| C(6)-C(7)-C(8) | 119 | 1,4 | 2,0 | | | | |
| C(7)-C(8)-C(9) | 122 | 1,3 | 1,7 | C(16)-N(17)-$Cl^-$(21) | 115,7 | 1,1 | 1,3 |
| C(8)-C(9)-C(14) | 119 | 1,1 | 1,3 | C(18)-N(17)-$Cl^-$(21) | 105,5 | 0,9 | 0,9 |
| C(9)-C(14)-C(13) | 120 | 1,1 | 1,2 | C(19)-N(17)-$Cl^-$(21) | 108,3 | 0,8 | 0,7 |
| C(14)-C(13)-C(6) | 122 | 1,2 | 1,4 | | | | |
| C(7)-C(6)-C(13) | 119 | 1,3 | 1,8 | | | | |
| C(12)-S(5)-C(13) | 97,6 | 0,6 | 0,3 | | | | |
| C(11)-N(10)-C(14) | 114,6 | 0,9 | 0,8 | | | | |
| S(5)-C(13)-C(14) | 117,8 | 0,9 | 0,9 | | | | |
| C(13)-C(14)-N(10) | 120 | 1,0 | 1,1 | | | | |
| S(5)-C(12)-C(11) | 117,4 | 0,8 | 0,7 | | | | |
| C(12)-C(11)-N(10) | 119 | 1,0 | 0,9 | | | | |
| C(11)-N(10)-C(15) | 118,1 | 0,9 | 0,8 | | | | |
| C(14)-N(10)-C(15) | 120,8 | 0,9 | 0,8 | | | | |

TABLEAU 3-6-IV · Angles de liaison

Il en est de même pour les angles de liaison (Tableau 3-6-IV) ou les écarts-type dépassent 1°. Les cycles résonnants sont plans, de sorte que la moyenne des angles de valence est de 120°. Toutefois l'angle C(12)-C(11)-C(1) = 117° apparaît s'écarter significativement de 120° (la constante de Student t = 3,0 correspond à une probabilité dévènement fortuit de 0,3% seulement).

Configuration du noyau phénothiazine

Par rapport au référentiel orthonormé x y z' les équations des plans des cycles sont :

Cycle A

$$-0,157x + 0,045y + 0,986z + 4,505 = 0 \qquad X^2 = 3,1$$

Cycle B

$$-0,029x + 0,789y + 0,614z + 8,057 = 0 \qquad X^2 = 0,4$$

Les écarts des atomes des deux cycles à leur plan moyen sont respectivement :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(1) | 0,000 Å | C(6) | -0,002 Å |
| C(2) | 0,005 | C(7) | 0,005 |
| C(3) | 0,000 | C(8) | -0,005 |
| C(4) | -0,009 | C(9) | 0,002 |
| C(11) | -0,009 | C(13) | -0,002 |
| C(12) | 0,014 | C(14) | 0,002 |

Les écarts des atomes d'azote et de Soufre à ces plans sont :

| | | | |
|---|---|---|---|
| S(5) | 0,075 ( $\sigma$ = 0,004) | S(5) | -0,075 ( $\sigma$ = 0,003) |
| N(10) | -0,045 ( $\sigma$ = 0,009) | N(10) | -0,035 ( $\sigma$ = 0,008) |

Les valeurs du $X^2$ montrent qu'il y a lieu d'estimer que les noyaux résonnants sont plans. Il serait plus correct de dire ici - et comme nous l'avons fait remarquer en tête de ce chapitre - que l'imprécision sur les positions atomiques est telle qu'il n'est pas possible de certifier que les atomes constituent un en semble non plan.

Les atomes d'azote N(10) et de soufre S(5) s'écartent du plan moyen d'une façon significative (ces écarts sont tous supérieurs à $5\sigma$ ).

La somme des angles de valence autour de l'azote N(10) est de 354° ( $\sigma = 1,6°$). L'écart à 360° est parfaitement significatif. Les valences de l'azote sont dirigées suivant les arêtes d'une pyramide triangulaire de faible hauteur (0,20 Å). Si cet atome d'azote présente encore la configuration $sp^2$, c'est avec une déformation notable.

L'angle des plans des cycles A et B est égal à 131,2° (* 134°). L'angle C(13)-S(5)-C(12) = 97,6° (± 0,6) (* 97,5°) a une valeur normale.

- Configuration de la chaîne amino-alkyle

L'angle des plans S(5)-N(10)-C(15) et N(10)-C(15)-C(16) est égal à 37,9° (* 36,5).

Nous savons que les coordonnées des atomes C(19), C(21) ainsi que de C(16) sont très imprécises.

L'analyse des angles de valence autour de N(17) (Fig.3-6-1), révèle pour cet atome une configuration $sp^3$ tétraèdrique.

Toutefois, on remarque que les angles :

C(16)-N(17)-C(18) = 119° (* 117)
C(16)-N(17)-C(19) = 99° (* 102)
C(16)-N(17)-$Cl^-$(21) = 116° (* 113)

s'éloignent beaucoup de la valeur théorique 109,5°, alors que

C(18)-N(17)-C(19) = 109° (* 108)
C(18)-N(17)-Cl⁻(21) = 105° (* 105)
C(19)-N(17)-Cl⁻(21) = 108° (* 108)

en sont très voisins. Ceci semble indiquer que l'affinement a conduit à une position incorrecte de C(16), d'où les angles et les distances interatomiques inexacts :

C(16)-C(20) = 1,76 Å (* 1,67)
C(16)-N(17) = 1,35 Å (* 1,43)

Par contre, l'atome C(19) serait "angulairement correct" bien que la distance N(17)-C(19) soit trop grande.

Nous avons calculé pour l'angle des plans S(5)-N(10)-C(15) et N(10)-C(15)-C(16), 37,9°. C'est une valeur approximative, à quelques degrés près, si on admet qu'il y a un doute sur la position de C(16).

Agitation thermique isotrope et anisotrope

Nous devons remarquer, qu'en cours d'affinement, avec un terme d'agitation isotrope indépendant pour chaque atome (les valeurs sont reportées dans le tableau 3-6-V), et alors que le facteur d'accord n'était que de 15,4% , nous avons obtenu des valeurs des longueurs de liaison dans la chaîne, beaucoup plus proches des valeurs habituelles :

N(10)-C(15) = 1,47 Å (* 1,47)
C(15)-C(16) = 1,53 Å (* 1,53)
C(16)-C(20) = 1,55 Å (* 1,53)
C(16)-N(17) = 1,45 Å (* 1,46)
N(17)-C(18) = 1,54 Å (* 1,54)
N(17)-C(19) = 1,63 Å (* 1,61)

Les erreurs de mesure n'étant probablement pas aléatoires, les valeurs des paramètres atomiques qui minimisent l'expression :

$$\sum^{N} (Fo - Fc)^2$$

dans l'affinement par moindres carrés, n'ont pas une réalité physique certaine.

En appliquant une agitation thermique anisotrope, on attribue, en quelque sorte, neuf degrés de liberté à chaque atome, au lieu de quatre si l'agitation est isotrope. Ceci permet de faire évoluer favorablement l'affinement mais au détriment de la signification physique.

Les paramètres d'agitation anisotrope sont, au même titre que les positions atomiques relevées plus haut, fortement sujets à caution.

Ainsi, sur la figure 3-6-5 apparaît une agitation ellipsoïdale de l'atome C(7) qui n'a probablement pas de signification.

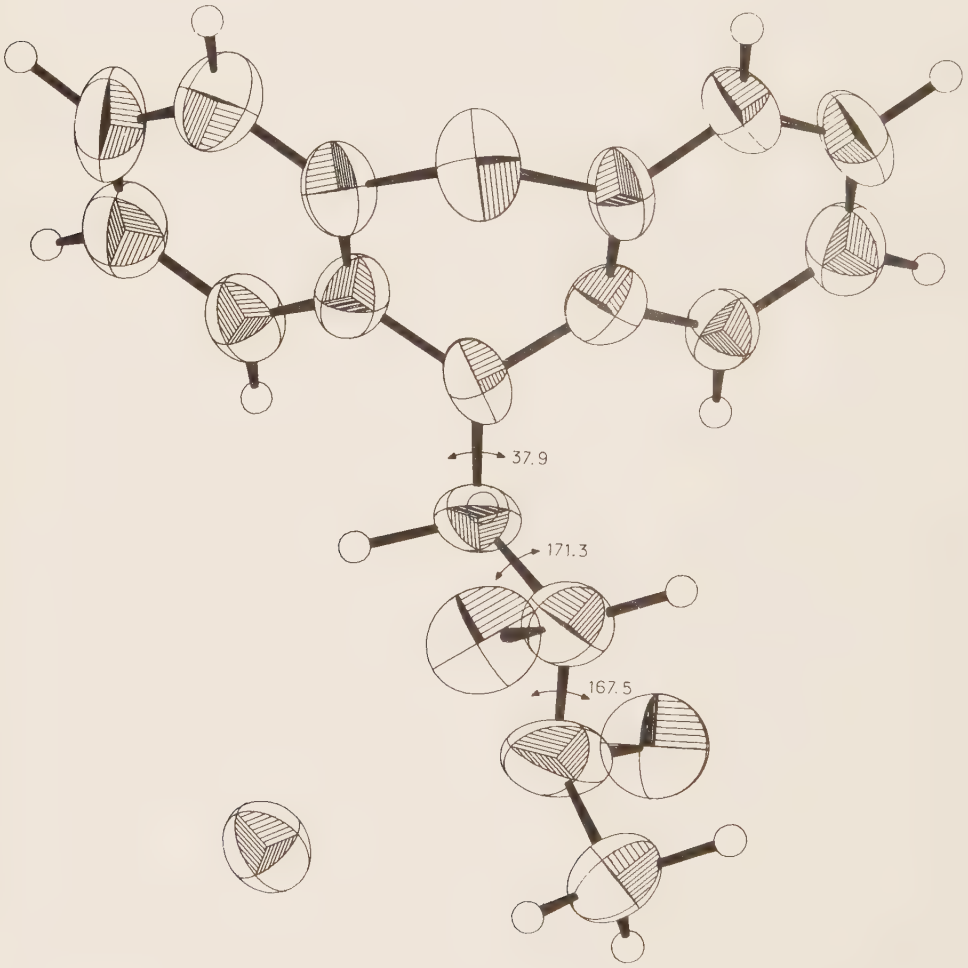



FIGURE 3-6-5 : Ellipsoïdes d'agitation thermique

Nous préférons dans ce cas attacher plus d'importance à l'agitation isotrope qui, globalement, nous paraît mieux rendre compte du mouvement d'un atome, comparativement à un autre.

Le tableau 3-6-V révèle une importante agitation au niveau de :

| | |
|---|---|
| C(16) | 7,5 $\AA^2$ |
| N(17) | 8,2 |
| C(18) | 6,9 |
| C(19) | 6,5 |
| C(20) | 6,6 |

ainsi que de l'atome C(7) (7,2 $\AA^2$). Les paramètres atomiques de ce dernier semblent néanmoins corrects, compte tenu des angles et longueurs de liaison qu'il échange.

| | $B(\AA^2)$ | $\beta_{11}$ | $\beta_{22}$ | $\beta_{33}$ | $\beta_{23}$ | $\beta_{13}$ | $\beta_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 4,27 | 0,0077 | 0,0138 | 0,0064 | -0,0025 | 0,0076 | -0,0051 |
| C(2) | 5,77 | 0,0112 | 0,0158 | 0,0072 | -0,0026 | 0,0094 | -0,0047 |
| C(3) | 5,38 | 0,0123 | 0,0109 | 0,0077 | -0,0010 | 0,0083 | 0,0043 |
| C(4) | 5,24 | 0,0085 | 0,0141 | 0,0089 | 0,0016 | 0,0087 | 0,0053 |
| S(5) | 5,93 | 0,0058 | 0,0207 | 0,0101 | 0,0038 | 0,0043 | -0,0026 |
| C(6) | 6,74 | 0,0113 | 0,0229 | 0,0134 | 0,0005 | 0,0166 | -0,0075 |
| C(7) | 7,24 | 0,0164 | 0,0194 | 0,0096 | 0,0089 | 0,0133 | 0,0006 |
| C(8) | 6,20 | 0,0129 | 0,0207 | 0,0085 | 0,0023 | 0,0115 | 0,0023 |
| C(9) | 5,28 | 0,0079 | 0,0171 | 0,0066 | 0,0015 | 0,0058 | 0,0029 |
| N(10) | 4,31 | 0,0074 | 0,0108 | 0,0065 | 0,0007 | 0,0054 | 0,0020 |
| C(11) | 3,96 | 0,0060 | 0,0194 | 0,0038 | -0,0010 | 0,0034 | -0,0017 |
| C(12) | 4,19 | 0,0075 | 0,0113 | 0,0056 | -0,0001 | 0,0038 | -0,0025 |
| C(13) | 4,50 | 0,0074 | 0,0154 | 0,0079 | 0,0010 | 0,0063 | -0,0019 |
| C(14) | 4,29 | 0,0075 | 0,0175 | 0,0054 | 0,0013 | 0,0060 | -0,0010 |
| C(15) | 5,03 | 0,0090 | 0,0202 | 0,0060 | 0,0004 | 0,0092 | 0,0065 |
| C(16) | 7,51 | 0,0231 | 0,0288 | 0,0092 | 0,0135 | 0,0225 | 0,0236 |
| N(17) | 8,21 | 0,0267 | 0,0430 | 0,0098 | 0,0232 | 0,0264 | 0,0439 |
| C(18) | 6,91 | 0,0146 | 0,0286 | 0,0077 | 0,0042 | 0,0147 | 0,0033 |
| C(19) | 6,48 | 0,0091 | 0,0239 | 0,0144 | -0,0154 | 0,0135 | -0,0201 |
| C(20) | 6,54 | 0,0071 | 0,0320 | 0,0082 | -0,0119 | 0,0045 | -0,0153 |
| Cl(21) | 5,65 | 0,0085 | 0,0198 | 0,0081 | 0,0013 | 0,0074 | 0,0037 |

TABLEAU 3-6-V : Paramètres d'agitation thermique

## 3-6-5 INTERACTIONS MOLECULAIRES - COHESION CRISTALLINE

### Environnement de l'atome de chlore

La cohésion cristalline s'organise en grande partie autour des ions $Cl^-$.

Nous savons que chacun de ces anions est lié à un cation phénothiazinium par l'intermédiaire d'un pont hydrogène $N^+(17)-H\ldots Cl^-$. La distance entre $N^+$ et $Cl^-$ est de 2,95 Å (* 2,95), de sorte que l'ensemble anion-cation est bien individualisé.

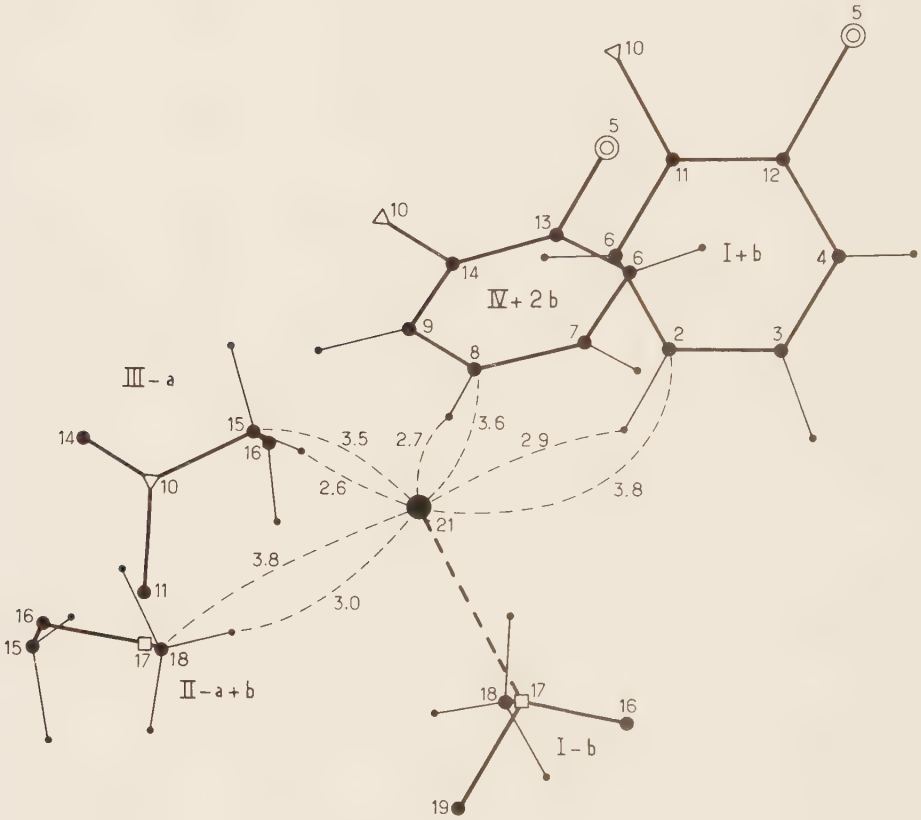



FIGURE 3-6-6

Mais nous relevons des proximités très significatives ainsi :

| | | |
|---|---|---|
| $Cl^-(21)\ldots C(2,I+b)$ | = 3,8 Å | |
| $Cl^-(21)\ldots H(2,I+b)$ | = 2,9 | (140°) |
| $Cl^-(21)\ldots C(8,IV+2b)$ | = 3,6 Å | |
| $Cl^-(21)\ldots H(8,IV+2b)$ | = 2,7 | (158°) |
| $Cl^-(21)\ldots C(15,III-a)$ | = 3,5 Å | |
| $Cl^-(21)\ldots H'(15,III-a)$ | = 2,6 | (170°) |
| $Cl^-(21)\ldots C(18,II-a+b)$ | = 3,8 Å | |
| $Cl^-(21)\ldots H''(18,II-a+b)$ | = 3,0 | (153°) |

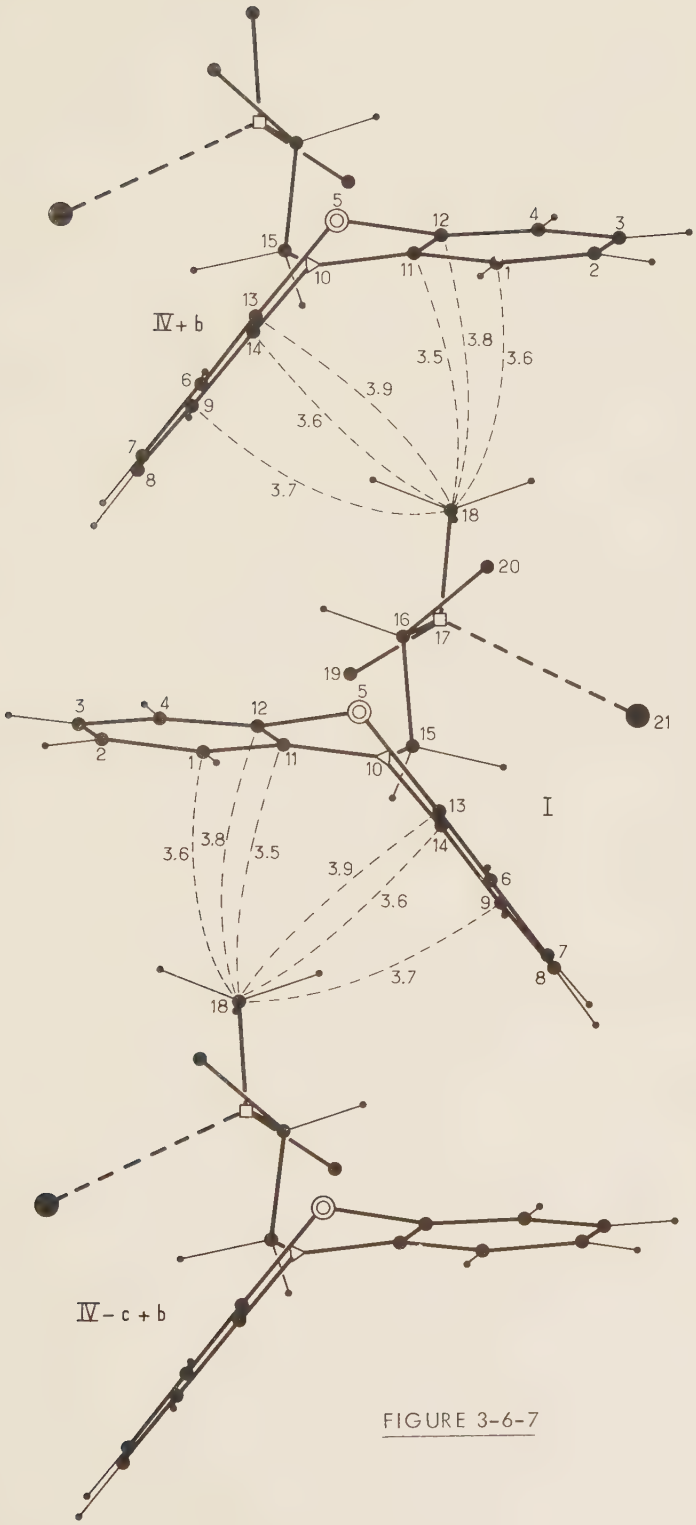



FIGURE 3-6-7

Bien que les angles $Cl^-...H-C$ soient assez différents de 180° l'étroitesse des contacts montre que le chlore est "lié" aux cinq molécules qui l'entourent (I, I+b, IV+2b, III-a, II-a+b).

Nous avons reporté sur la figure 3-6-6 l'environnement de l'ion $Cl^-$.

Le méthyle C(18)

Il est curieux de constater que parmi les trois méthyles de la molécule, C(18), C(19), C(20) seul le C(18) intervient dans la cohésion cristalline : c'est précisément celui dont les paramètres atomiques ont pu être déterminés sans ambiguïté et dont les atomes d'hydrogène ont été localisés.

Nous remarquons (Fig. 3-6-7) que les molécules I et IV+b se superposent dans la direction |001| (molécules homologues par le plan de glissement $\vec{c}$).

Le méthyle C(18) occupe alors une position assez remarquable vis-à-vis du noyau phénothiazine de la molécule IV+b voisine et ainsi de suite, nous obtenons un enchaînement parallèlement à |001|.
Nous relevons :

C(18) ... C(1) = 3,6 Å
C(18) ... C(9) = 3,7
C(18) ... C(11) = 3,5
C(18) ... C(12) = 3,8
C(18) ... C(13) = 3,9
C(18) ... C(14) = 3,6

Contacts entre noyaux phénothiaziniques

Les molécules I et II sont centrosymétriques.
Les cycles A de chacune d'elles sont parallèles et décalés à une distance de 3,2 Å.
On relève :

C(3)...S(5,II) = 3,5 Å
C(4)...C(4,II) = 3,4
C(4)...S(5,II) = 3,7

de même avec les quatre autres molécules environnantes qui sont I+b, I-b, III, III-b :

H(4)...C(6,III-b) = 3,1 Å
H(4)...H(6,III-b) = 2,4
C(6)...H(4,III) = 3,1 Å
H(6)...H(4,III) = 2,4

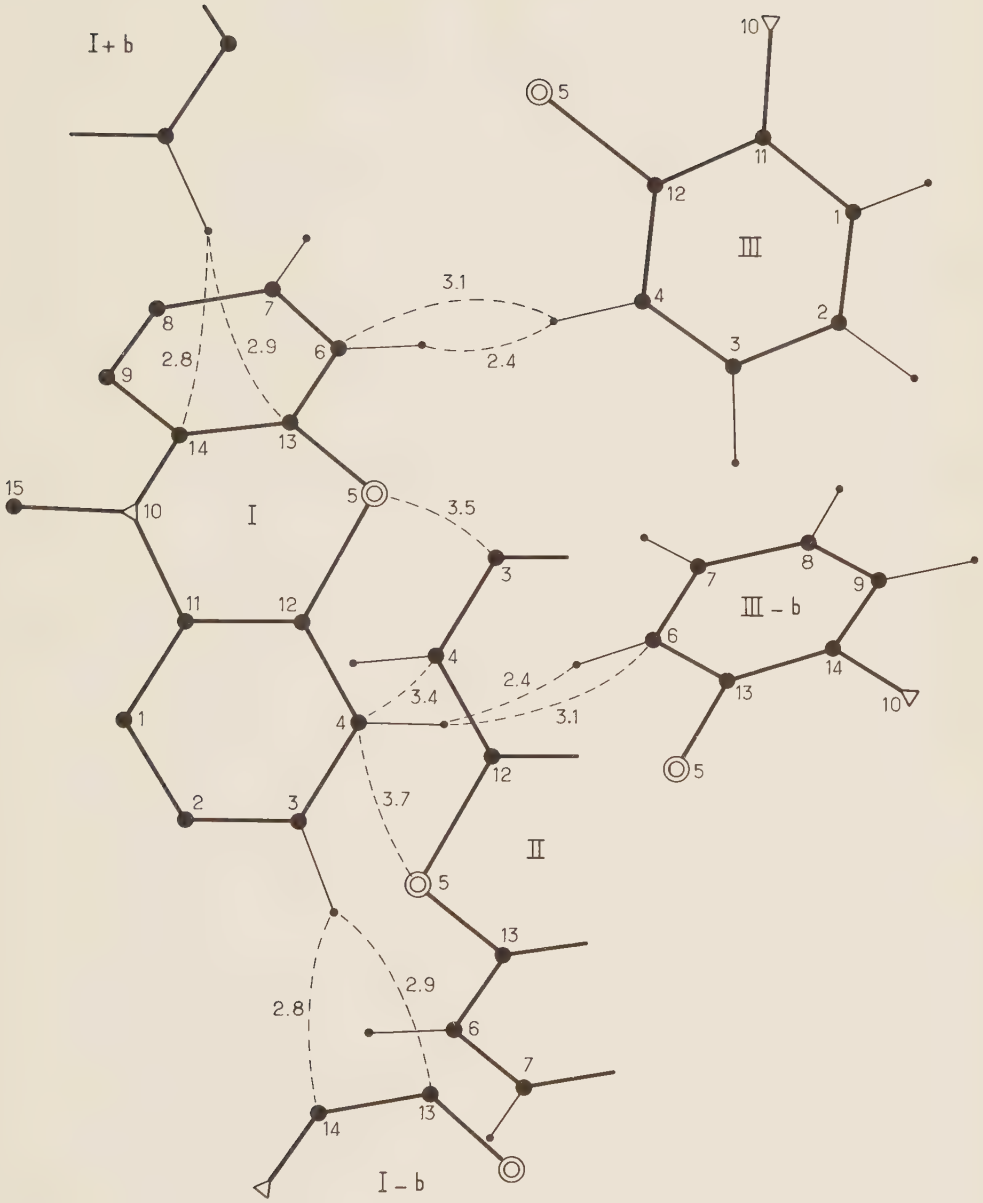

I+b
10
5
11
12
1
III
4
2
3
3.1
2.4
8
7
2.8
2.9
6
9
14
13
15
10
I
5
3.5
3
11
12
III - b
7
8
9
6
4
2.4
3.4
3.1
14
13
10
1
4
5
12
2
3
3.7
II
5
13
2.9
2.8
6
7
14
13
I - b

FIGURE 3-6-8

C(13)...H(3,I+b) = 2,9 Å
C(14)...H(3,I+b) = 2,8

H(3) ...C(13,I-b) = 2,9
H(3) ...C(14,I-b) = 2,8

- Structure en feuillets

Parallèlement à |010| (Fig. 3-6-3) , la structure apparaît nettement constituée de feuillets. Ces derniers sont limités alternativement par des lits de chlore (chaînes vis-à-vis)et des lits d'atomes de soufre (cycles vis-à-vis).

Dans le premier cas les feuillets sont réunis par un double assemblage dû aux atomes de chlore et aux méthyles C(18).

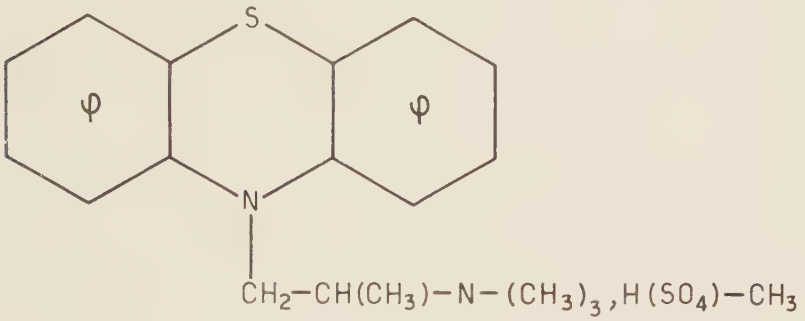
Dans le second cas, il ne s'agit que des contacts entre noyaux phénothiaziniques et, bien que certaines distances soient assez courtes, il ne nous paraît pas possible que soit réalisé à ce niveau un assemblage très étroit entre feuillets.

Comme nous l'avons signalé plus haut (paragraphe 3-6-1) des stries apparaissent sur le cristal, qui semblent être des traces de plans de clivage. Nous sommes enclins à penser que les imperfections cristallines constatées sont dues, pour une large part, à un micro clivage du cristal, et plus particulièrement au niveau des lits du soufre.

## 3-7 METHYLSULFATE DE THIAZINAMIUM

### 3-7-1 CRISTALLISATION

Le Multergan (3554 RP de Rhône Poulenc) ou méthylsulfate de (phénothiazinyl-10')-1 propyl-2 triméthylammonium cristallise par refroidissement d'une solution dans l'alcool éthylique chauffé à 50°C environ. On obtient de petits cristaux de forme prismatique.




### 3-7-2 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

$a = 10,251 \pm 0,003$ Å
$b = 15,910 \pm 0,005$ Å
$c = 12,934 \pm 0,003$ Å
$\beta = 103,4 \pm 0,3°$

Groupe spatial $P2_1/n$ (*)

Nombre de molécules par maille $Z = 4$

---

(*) Le groupe spatial $P2_1/n$ n'est pas un groupe spatial normalisé. La direction d'allongement du cristal est le paramètre a; la détermination de la structure ayant été faite à partir de rétigrammes De Jong, les conditions expérimentales qui se rattachent à cet appareil nous ont contraint à conserver le "référentiel naturel".
Par la suite, avec les mesures effectuées au diffractomètre automatique, il ne nous a pas paru souhaitable de changer de référentiel afin de pouvoir établir au mieux la comparaison.

| | |
|---|---|
| Volume de la maille | $V = 2105,9\ \mathring{A}^3$ |
| Masse volumique mesurée | $\rho_m = 1,300\ g.cm^{-3}$ |
| Masse volumique calculée | $\rho_c = 1,299\ g.cm^{-3}$ |

| | |
|---|---|
| Appareillage utilisé pour la mesure des intensités diffractées | Diffractomètre automatique Siemens |
| Réflexions mesurées | 3 068 |
| Réflexions non nulles | 1 880 |
| Valeur finale du facteur d'accord | R = 0,064 |

| | x | y | z | | x | y | z |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 0,5691 | 0,1593 | 0,2066 | H(1) | 0,470 | 0,160 | 0,225 |
| C(2) | 0,6323 | 0,2299 | 0,1813 | H(2) | 0,585 | 0,280 | 0,140 |
| C(3) | 0,7694 | 0,2314 | 0,1866 | H(3) | 0,815 | 0,285 | 0,155 |
| C(4) | 0,8434 | 0,1614 | 0,2221 | H(4) | 0,930 | 0,150 | 0,225 |
| S(5) | 0,8761 | -0,0041 | 0,2862 | H(6) | 0,945 | -0,075 | 0,495 |
| C(6) | 0,8599 | -0,0727 | 0,4772 | H(7) | 0,845 | -0,125 | 0,620 |
| C(7) | 0,7874 | -0,1049 | 0,5487 | H(8) | 0,610 | -0,130 | 0,570 |
| C(8) | 0,6497 | -0,1001 | 0,5230 | H(9) | 0,485 | -0,060 | 0,415 |
| C(9) | 0,5832 | -0,0638 | 0,4301 | H(15) | 0,395 | 0,020 | 0,135 |
| N(10) | 0,5870 | 0,0106 | 0,2636 | H'(15) | 0,395 | 0,020 | 0,280 |
| C(11) | 0,6442 | 0,0869 | 0,2402 | H(16) | 0,435 | -0,115 | 0,260 |
| C(12) | 0,7840 | 0,0896 | 0,2468 | H(19) | 0,180 | -0,005 | 0,215 |
| C(13) | 0,7902 | -0,0379 | 0,3826 | H'(19) | 0,205 | -0,110 | 0,280 |
| C(14) | 0,6509 | -0,0310 | 0,3580 | H"(19) | 0,080 | -0,100 | 0,170 |
| C(15) | 0,4417 | -0,0011 | 0,2193 | H(21) | 0,475 | -0,170 | 0,060 |
| C(16) | 0,4123 | -0,0893 | 0,1792 | H'(21) | 0,585 | -0,110 | 0,130 |
| N(17) | 0,2629 | -0,0990 | 0,1287 | H"(21) | 0,485 | -0,080 | 0,040 |
| C(18) | 0,2340 | -0,1888 | 0,1028 | H(18) | 0,285 | -0,200 | 0,055 |
| C(19) | 0,1813 | -0,0761 | 0,2074 | H'(18) | 0,270 | -0,225 | 0,165 |
| C(20) | 0,2128 | -0,0487 | 0,0282 | H"(18) | 0,110 | -0,195 | 0,085 |
| C(21) | 0,4996 | -0,1134 | 0,1019 | H(20) | 0,220 | 0,015 | 0,050 |
| S(22) | 0,3413 | -0,3009 | 0,3983 | H'(20) | 0,135 | -0,065 | -0,005 |
| O(23) | 0,4144 | -0,2324 | 0,3721 | H"(20) | 0,260 | -0,070 | -0,021 |
| O(24) | 0,4138 | -0,3457 | 0,4865 | H(27) | 0,290 | -0,255 | 0,565 |
| O(25) | 0,2804 | -0,3499 | 0,3093 | H'(27) | 0,295 | -0,180 | 0,480 |
| O(26) | 0,2159 | -0,2617 | 0,4329 | H"(27) | 0,100 | -0,190 | 0,540 |
| C(27) | 0,2409 | -0,2048 | 0,5205 | | | | |

TABLEAU 3-7-I

## 3-7-3 PARAMETRES DE POSITION

Les coordonnées des atomes d'hydrogène ont été obtenues par analyse des cartes différences réalisées après affinement avec agitation thermique isotrope sur tous les atomes.

Les figures 3-7-1 et 3-7-2 représentent la projection de la structure parallèlement à [010] et [100] respectivement.

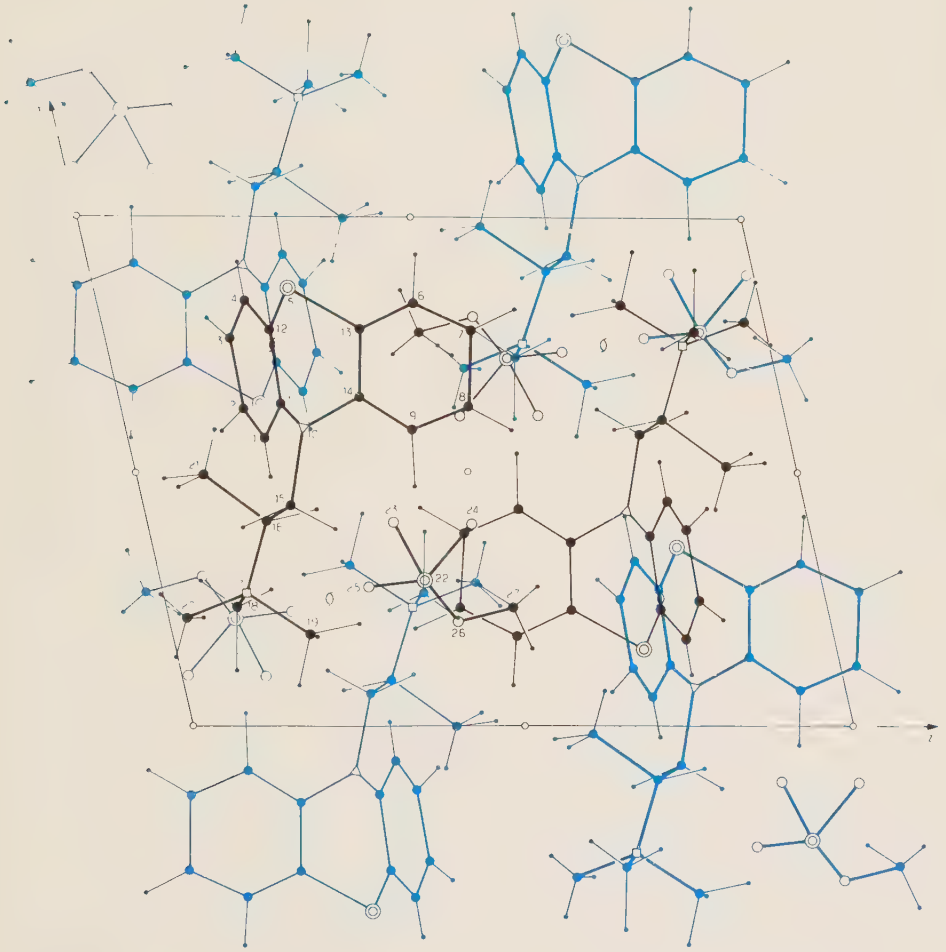


FIGURE 3-7-1 : Projection suivant (010)

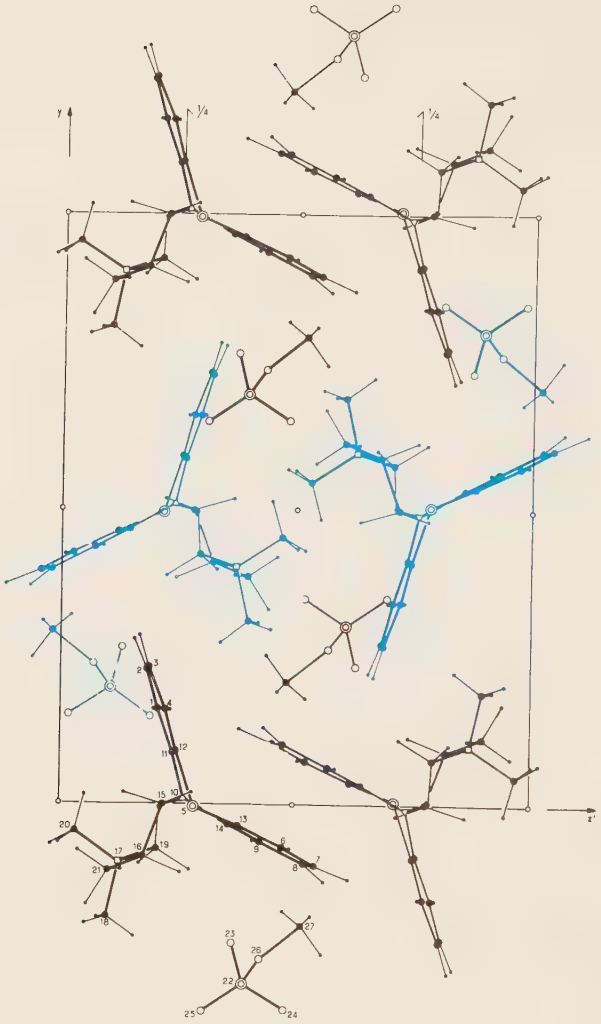



FIGURE 3-7-2 : Projection suivant 100

## 3-7-4 CONFIGURATION MOLECULAIRE

La lecture du tableau 3-7-II montre que les écarts-type sur les longueurs de liaison sont compris entre 7 et 10/1000 d'Å pour toutes les liaisons où n'intervient pas un atome de soufre. Ces écarts sont dans l'ensemble, supérieurs à ceux évalués pour la diéthazine et l'isothazine.

De même les écarts-type sur les angles (Tableau 3-7-III) de liaison sont compris entre 0,45 et 0,70 degré.

| liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ | liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | 1,373 | 0,0095 | 9,9 | N(10)-C(15) | 1,478 | 0,0080 | 6,6 |
| C(2)-C(3) | 1,390 | 0,0105 | 11,5 | C(15)-C(16) | 1,503 | 0,0090 | 8,5 |
| C(3)-C(4) | 1,370 | 0,0100 | 10,6 | C(16)-C(21) | 1,540 | 0,0100 | 10,4 |
| C(4)-C(12) | 1,367 | 0,0090 | 8,6 | C(16)-N(17) | 1,527 | 0,0080 | 6,8 |
| C(12)-C(11) | 1,416 | 0,0080 | 7,2 | N(17)-C(18) | 1,483 | 0,0085 | 7,6 |
| C(11)-C(1) | 1,398 | 0,0085 | 7,6 | N(17)-C(19) | 1,506 | 0,0095 | 9,5 |
| | | | | N(17)-C(20) | 1,512 | 0,0090 | 8,6 |
| C(6)-C(7) | 1,410 | 0,0095 | 9,9 | | | | |
| C(7)-C(8) | 1,360 | 0,0100 | 10,9 | S(22)-O(23) | 1,408 | 0,0060 | 4,0 |
| C(8)-C(9) | 1,365 | 0,0095 | 9,4 | S(22)-O(24) | 1,403 | 0,0065 | 4,6 |
| C(9)-C(14) | 1,386 | 0,0085 | 7,3 | S(22)-O(25) | 1,411 | 0,0050 | 3,0 |
| C(14)-C(13) | 1,394 | 0,0080 | 6,6 | S(22)-O(26) | 1,583 | 0,0060 | 3,7 |
| C(13)-C(6) | 1,382 | 0,0085 | 7,7 | O(26)-C(27) | 1,430 | 0,0120 | 15,2 |
| S(5)-C(12) | 1,775 | 0,0060 | 4,1 | | | | |
| S(5)-C(13) | 1,768 | 0,0060 | 3,7 | | | | |
| N(10)-C(11) | 1,412 | 0,0075 | 5,7 | | | | |
| N(10)-C(14) | 1,409 | 0,0070 | 5,6 | | | | |

TABLEAU 3-7-II : Longueurs de liaison

| Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ | Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2)-C(3) | 122,0 | 0,68 | 4,7 | N(10)-C(15)-C(16) | 110,8 | 0,51 | 2,7 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 118,4 | 0,68 | 4,9 | C(15)-C(16)-C(21) | 110,9 | 0,55 | 3,1 |
| C(3)-C(4)-C(12) | 121,0 | 0,65 | 4,2 | C(15)-C(16)-N(17) | 110,1 | 0,51 | 2,6 |
| C(4)-C(12)-C(11) | 117,0 | 0,45 | 2,1 | C(16)-N(17)-C(18) | 108,8 | 0,48 | 2,3 |
| C(12)-C(11)-C(1) | 118,0 | 0,54 | 3,0 | C(16)-N(17)-C(19) | 110,2 | 0,50 | 2,6 |
| C(11)-C(1)-C(2) | 119,5 | 0,61 | 3,7 | C(16)-N(17)-C(20) | 115,0 | 0,49 | 2,5 |
| | | | | C(18)-N(17)-C(19) | 105,8 | 0,50 | 2,7 |
| C(12)-S(5)-C(13) | 98,0 | 0,28 | 0,8 | C(18)-N(17)-C(20) | 107,8 | 0,50 | 2,6 |
| C(11)-N(10)-C(14) | 117,2 | 0,47 | 2,2 | C(19)-N(17)-C(20) | 108,8 | 0,53 | 2,8 |
| S(5)-C(13)-C(14) | 117,8 | 0,43 | 1,9 | | | | |
| C(13)-C(14)-N(10) | 118,8 | 0,50 | 2,6 | O(23)-S(22)-O(24) | 112,2 | 0,38 | 1,5 |
| S(5)-C(12)-C(11) | 117,0 | 0,45 | 2,1 | O(23)-S(22)-O(25) | 113,0 | 0,34 | 1,2 |
| C(12)-C(11)-N(10) | 118,5 | 0,51 | 2,6 | O(24)-S(22)-O(25) | 115,7 | 0,35 | 1,3 |
| | | | | O(24)-S(22)-O(26) | 106,4 | 0,35 | 1,3 |
| | | | | O(25)-S(22)-O(26) | 102,3 | 0,31 | 1,0 |
| | | | | S(22)-O(26)-C(27) | 117,7 | 0,58 | 3,4 |

TABLEAU 3-7-III : Angles de liaison

On peut noter que l'hétérocycle central du noyau phénothiazine présente une parfaite symétrie par rapport à l'axe S(5)-N(10). D'autre part, tous les angles de ce cycle sont inférieurs à 120°. L'angle $\widehat{CSC}$ est égal à 98°, valeur habituelle.

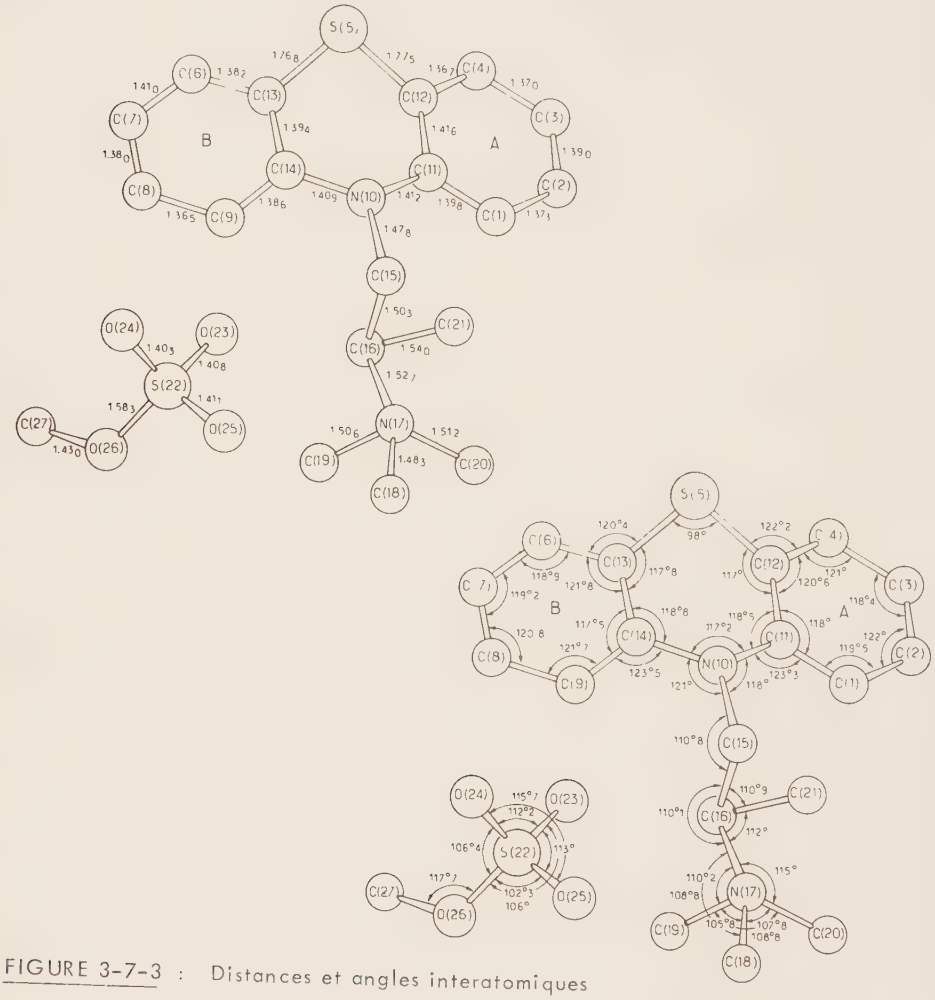



FIGURE 3-7-3 : Distances et angles interatomiques

Les cycles résonnants sont beaucoup moins réguliers, bien que dans les deux cas la moyenne des angles soit rigoureusement égale à 120° et la moyenne des longueurs de liaison 1,387 Å.

## Configuration du groupe méthylsulfate

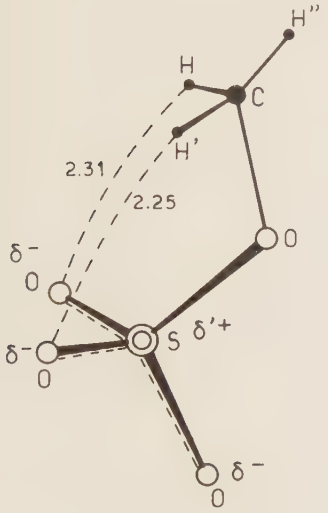
Les liaisons de l'atome S(22) avec les atomes O(23), O(24) et O(25) sont identiques (compte tenu des écarts type ) : leur valeur commune étant 1,41 Å. Par contre, la liaison établie avec l'oxygène esterifié

O(26) est égale à 1,58 Å.

Corrélativement la disposition des atomes O par rapport au Soufre ne se fait pas selon un tétraèdre régulier : les angles impliquant l'atome O(26) sont inférieurs à 109°,3,les autres supérieurs, de façon significative.

Cette configurations est semblable à celle de l'ion éthylsulfate (Truter, 1958).

Les trois liaisons courtes à 1,41 Å indiquent un caractère de double liaison important, dû au recouvrement partiel des orbitales "pleines" p des atomes d'oxygène et des orbitales "vides" 3d de l'atome de Soufre S.




Mais il est également intéressant de remarquer que les atomes O(23), O(24) et les hydrogènes H(27), H'(27) sont en relation étroite puisqu'on relève les distances :

O(23)-H'(27) = 2,25 Å
O(24)-H(27) = 2,31

de sorte que le groupe méthylsulfate se referme sur lui-même.

Nous pouvons donc donner au groupe méthylsulfate la représentation de la Figure 3-7-4.

FIGURE 3-7-4 : Groupement méthylsulfate

## Agitation thermique anisotrope et isotrope

Alors que pour les structures de la diéthazine et de l'isothazine les agitations thermiques étaient très voisines, on constate pour le Multergan quelques différences dans l'orientation des ellipsoïdes représentatifs. Les deux structures citées ci-dessus étaient quasi isomorphes, il n'en est plus de même pour le Multergan. Néanmoins, on retrouve une agitation anisotrope pro-

noncée des atomes C(2), C(3), C(7), C(8) les plus extérieurs au noyau. De même, il apparaît une forte agitation sur les groupes méthyles.

| | $B(Å^2)$ | $\beta_{11}$ | $\beta_{22}$ | $\beta_{33}$ | $\beta_{23}$ | $\beta_{13}$ | $\beta_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 5,34 | 0,0160 | 0,0047 | 0,0089 | 0,0007 | 0,0028 | 0,0018 |
| C(2) | 6,48 | 0,0246 | 0,0046 | 0,0106 | 0,0024 | 0,0017 | -0,0013 |
| C(3) | 6,77 | 0,0212 | 0,0063 | 0,0109 | 0,0033 | 0,0061 | -0,0050 |
| C(4) | 5,77 | 0,0157 | 0,0062 | 0,0094 | 0,0015 | 0,0058 | -0,0049 |
| S(5) | 5,34 | 0,0119 | 0,0057 | 0,0116 | -0,0004 | 0,0087 | 0,0009 |
| C(6) | 5,40 | 0,0161 | 0,0033 | 0,0115 | 0,0000 | -0,0001 | -0,0014 |
| C(7) | 6,27 | 0,0271 | 0,0035 | 0,0108 | 0,0012 | 0,0026 | -0,0034 |
| C(8) | 5,84 | 0,0218 | 0,0041 | 0,0122 | -0,0028 | 0,0124 | -0,0037 |
| C(9) | 5,45 | 0,0172 | 0,0034 | 0,0111 | -0,0020 | 0,0069 | -0,0016 |
| N(10) | 4,46 | 0,0111 | 0,0043 | 0,0098 | -0,0001 | 0,0038 | -0,0003 |
| C(11) | 4,14 | 0,0142 | 0,0038 | 0,0075 | -0,0003 | 0,0035 | -0,0019 |
| C(12) | 4,74 | 0,0134 | 0,0051 | 0,0080 | 0,0000 | 0,0051 | -0,0002 |
| C(13) | 4,60 | 0,0136 | 0,0030 | 0,0096 | -0,0018 | 0,0076 | -0,0021 |
| C(14) | 4,28 | 0,0137 | 0,0026 | 0,0099 | -0,0028 | 0,0097 | -0,0017 |
| C(15) | 5,30 | 0,0105 | 0,0051 | 0,0129 | -0,0061 | 0,0033 | -0,0011 |
| C(16) | 5,28 | 0,0126 | 0,0052 | 0,0108 | -0,0042 | 0,0042 | 0,0005 |
| N(17) | 5,02 | 0,0133 | 0,0042 | 0,0101 | -0,0031 | 0,0027 | -0,0017 |
| C(18) | 6,13 | 0,0219 | 0,0035 | 0,0129 | -0,0011 | 0,0055 | 0,0002 |
| C(19) | 7,14 | 0,0158 | 0,0078 | 0,0200 | -0,0090 | 0,0189 | -0,0067 |
| C(20) | 6,62 | 0,0201 | 0,0045 | 0,0144 | -0,0006 | -0,0008 | -0,0014 |
| C(21) | 6,29 | 0,0164 | 0,0091 | 0,0110 | -0,0070 | 0,0094 | 0,0033 |
| S(22) | 4,46 | 0,0122 | 0,0036 | 0,0096 | 0,0001 | 0,0054 | -0,0004 |
| O(23) | 8,66 | 0,0283 | 0,0067 | 0,0209 | 0,0013 | 0,0204 | -0,0099 |
| O(24) | 9,67 | 0,0276 | 0,0101 | 0,0163 | 0,0059 | -0,0035 | 0,0075 |
| O(25) | 7,23 | 0,0232 | 0,0068 | 0,0134 | -0,0072 | 0,0107 | -0,0032 |
| O(26) | 8,19 | 0,0159 | 0,0138 | 0,0149 | -0,0119 | 0,0077 | 0,0057 |
| C(27) | 9,60 | 0,0265 | 0,0137 | 0,0137 | -0,0144 | 0,0079 | 0,0041 |

TABLEAU 3-7-IV : Paramètres d'agitation thermique

## Configuration du noyau phénothiazine

Comme nous l'avons signalé plus haut, les deux cycles résonnants présentent pas mal d'irrégularités dans les longueurs comme dans les angles de liaison.

Si on adopte une probabilité d'évènement fortuit de 1%, les longueurs telles que C(12)-C(11) à 1,416 Å, C(12)-C(4) à 1,367 Å, C(3)-C(4) à 1,370 Å et C(8)-C(9) à 1,365 Å s'écartent significativement de la valeur 1,39 Å.

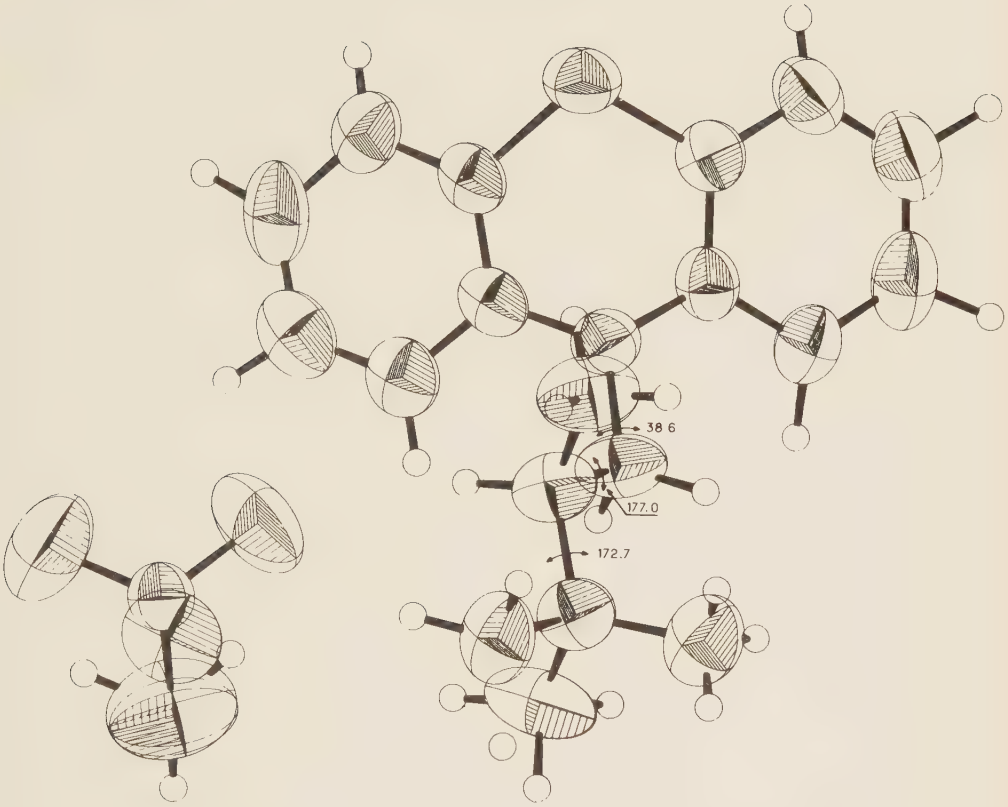



FIGURE 3-7-5 : Ellipsoïdes d'agitation thermique

Les noyaux résonnants A et B (Fig.3-7-1) sont plans avec une bonne approximation, ( le test en $X^2$ montre que les écarts aux plans sont significatifs, mais ils sont en moyenne très faibles). Leurs équations, par rapport au référentiel orthonormé x y z' sont respectivement :

Cycle A

$$0,067\ x - 0,314\ y - 0,947\ z + 9,306 = 0 \qquad X^2 = 10,2$$

Cycle B

$$0,050\ x + 0,891\ y + 0,451\ z + 4,467 = 0 \qquad X^2 = 14,3$$

Les écarts des atomes des deux cycles à leur plan moyen sont respectivement :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(1) | 0,003 Å | C(6) | 0,008 Å |
| C(2) | 0,006 | C(7) | 0,003 |
| C(3) | -0,015 | C(8) | -0,007 |
| C(4) | 0,014 | C(9) | 0,000 |
| C(11) | -0,003 | C(13) | -0,014 |
| C(12) | -0,005 | C(14) | 0,010 |

Les écarts des atomes d'azote et de soufre à ces plans sont :

| | | | |
|---|---|---|---|
| S(5) | -0,060 | S(5) | -0,139 |
| N(10) | -0,063 | N(10) | 0,083 |

On constate que les atomes d'azote et surtout de soufre s'écartent notablement des plans moyens et ceci de façon dissymétrique puisqu'on relève une distance de 0,060 Å du cycle A et 0,139 Å du cycle B.

La somme des angles de valence autour de l'azote N(10) est de 356,2° ± 1,4°. Cet atome présente donc une configuration très voisine de $sp^2$.
L'angle des plans des deux cycles A et B est égal à 135,6°.

Configuration de la chaine amino-alkyle

Nous prenons comme référence le plan S(5)-N(10)-C(15) sensiblement bissecteur du dièdre phénothiazine; il a pour équation :

$$0,121\ x + 0,816\ y - 0,565\ z + 1,104 = 0$$

il fait avec le plan N(10)-C(15)-C(16) des deux premiers chaînons, dont l'équation est :

$$0,332\ x + 0,281\ y - 0,900\ z + 1,205 = 0$$

un angle de 38,6°, valeur désormais classique.

## 3-7-5 INTERACTIONS MOLECULAIRES - COHESION CRISTALLINE

Le point de fusion est relativement élevé : 210°C. La cohésion cristalline est donc bonne. Dans les chlorhydrates, la structure cristalline s'organise essentiellement autour de l'anion $Cl^-$ lié à l'azote quaternaire par

l'intermédiaire d'un atome d'hydrogène.

Dans le cas de cette structure, il n'est pas possible d'isoler un motif constitué d'un cation thiazinamium et d'un anion méthylsulfate spécifiquement liés entre eux. L'étude systématique des distances intermoléculaires fait apparaître entre l'oxygène O(25) et l'hydrogène H'(18) (Fig.3-7-7) de la molécule I (*), une proximité de 2,70 Å, mais l'hydrogène H"(18) du même méthyle C(18) se trouve à une distance de 2,30 Å - nettement inférieure à la somme des rayons de Van der Waals - de l'oxygène O(24) répertorié IV-a-b-c.

Toutes les autres proximités entre oxygènes et méthyles sont à la limite de la somme des rayons de Van der Waals de l'oxygène et de l'hydrogène.

On remarquera les contacts de l'oxygène avec les hydrogènes en α de l'azote quaternaire $N^+$ (17).

O(25) (I)-H' (18) (I) = 2,70 Å  O(25) (I) - H(19) (III-b) = 2,53 Å

O(24) (I)-H" (18) (IV-b) = 2,30 Å  O(24)(IV-a-b-c)-H'(20)(I) = 2,66 Å

O(24)(IV-a-b-c)-H"(19)(I) = 2,72 Å

O(23) - H(16) (I) = 2,40 Å

L'azote $N^+$(17) est environné de trois groupements $CH_3$ et d'un méthylène $CH_2$. Les trois méthyles, et peut-être le méthylène, sont probablement porteurs d'une charge $\delta^+$ du fait du pouvoir attractif de l'atome $N^+$ pour les électrons.

Nous avons d'autre part montré, au paragraphe 3-7-4 que la charge négative de l'ion méthylsulfate était répartie régulièrement sur les trois oxygènes O(23), O(24), O(25). Il est donc normal que les contacts de cohésion soient surtout localisés autour des atomes d'oxygène de l'anion avec, essentiellement, les méthyles du groupement ammonium quaternaire.

En dehors des proximités reportées plus haut, les autres contacts se font entre les oxygènes et les hydrogènes de chaîne ou de cycle et sont

---

(*) L'anion méthylsulfate, arbitrairement attribué à la molécule I est celui dont les coordonnées atomiques figurent dans le tableau 3-7-1.

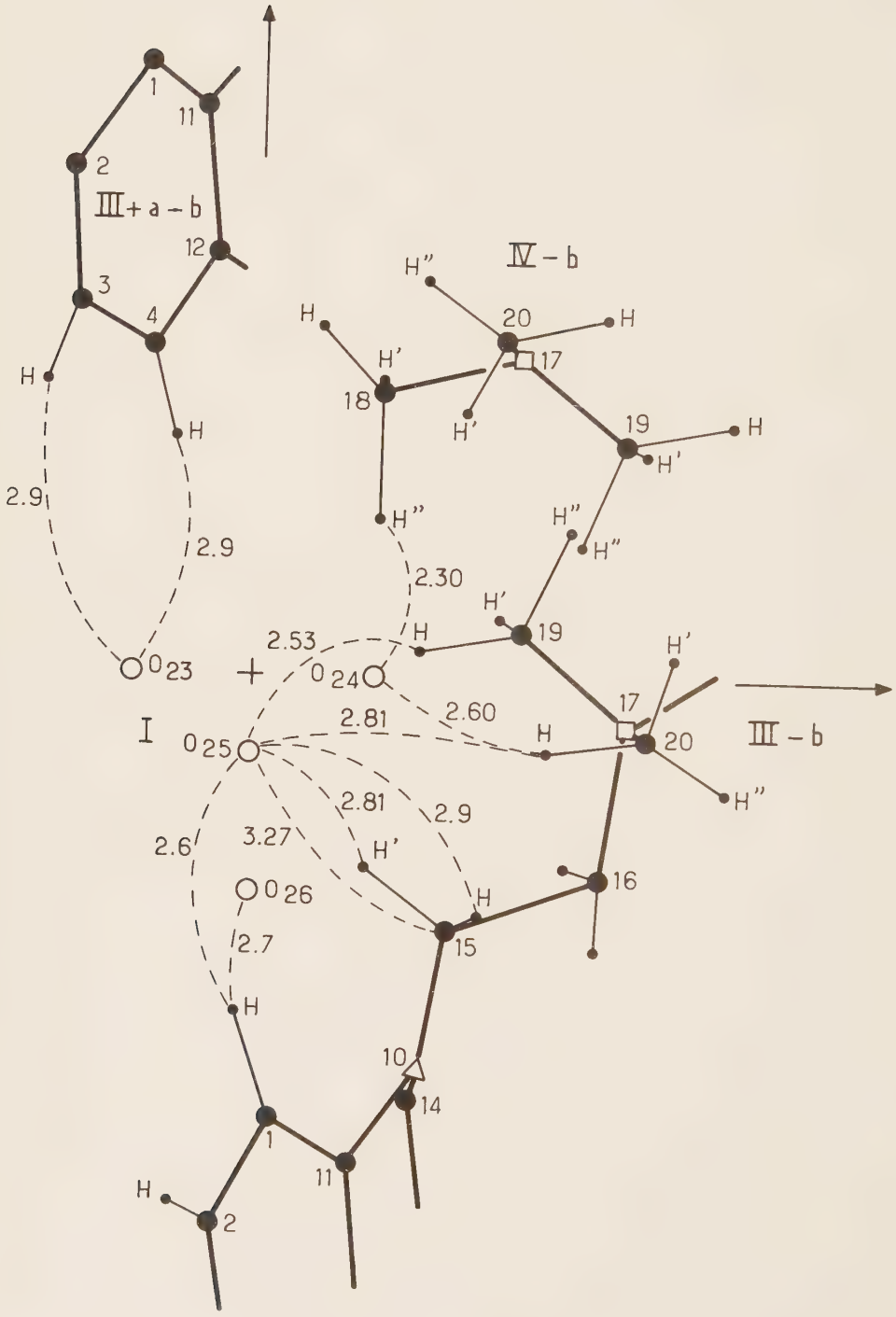

III + a − b
IV − b
III − b
I
1
11
2
12
3
4
H
2.9
2.9
O23
+
H''
H'
20
17
18
19
2.30
2.53
O24
2.81
2.60
O25
2.81
2.9
2.6
3.27
O26
2.7
16
15
10
14

FIGURE 3-7-6

en moyenne plus laches :

O(25) - H'(15) (III-b) = 2,81
O(25) - H (15) (III-b) = 2,90

O(25) - H (1) (III-b) = 2,60
O(26) - H (1) (III-b) = 2,70

O(23) - H (4) (III+a-b) = 2,90
O(23) - H (3) (III+a-b) = 2,90

Environnement des méthyles (Fig. 3-7-7)

Outre, leurs interactions avec les oxygènes, les méthyles sont parfois assez proches d'atomes de carbone de molécules voisines pour qu'on puisse envisager des interactions : ainsi avec la IV-a-b-c

C(18) - C(7) = 3,42 Å
C(18) - C(8) = 3,56

tandis qu'avec les hydrogènes correspondants :

C(18) - H(7) = 3,16 Å
C(18) - H(8) = 3,13

De même, le méthyle C(27) du méthylsulfate occupe une position assez remarquable vis à vis du cycle A de la molécule II-b.

C(27) - C(1) = 3,69 Å
C(27) - C(2) = 3,79
C(27) - C(3) = 3,84
C(27) - C(4) = 3,69

Relations entre extrêmités de cycles

Sur la Figure 3-7-8 on peut constater que des cycles parallèles tels que les cycles B des molécules II-b, II-a-b et I s'enchaînent, comme en témoignent les distances :

C(9) - H(9,II-b) = 3,01 Å
C(6) - H(6,II+a-b) = 3,00 Å

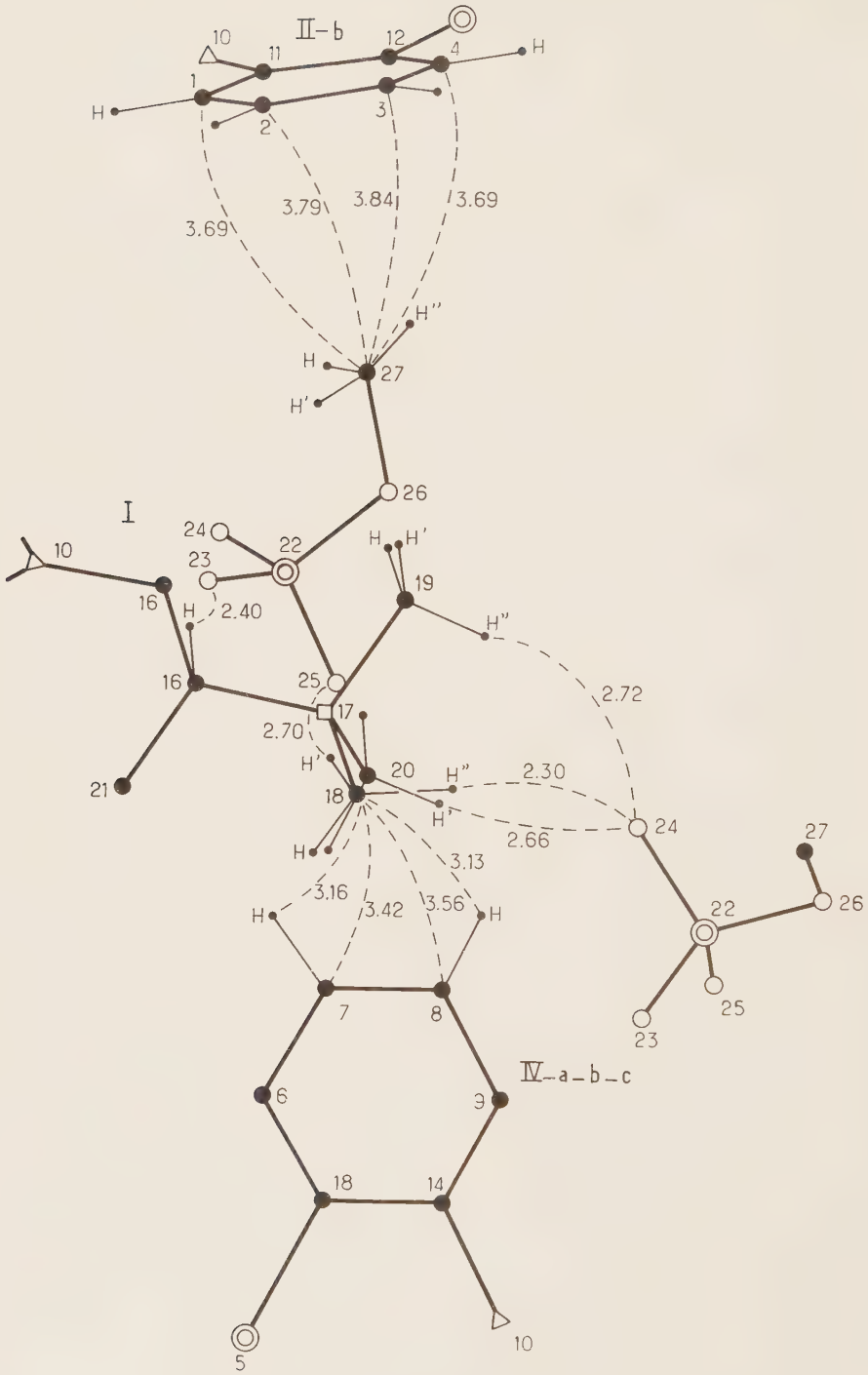

II-b
10
11
12
4
H
1
H
2
3
3.69
3.79
3.84
3.69
H''
H
27
H'
26
I
24
22
H
H'
10
23
19
16
H
2.40
H''
16
25
2.72
17
2.70
H'
20
H''
2.30
21
18
H'
24
2.66
27
H
3.13
3.16
3.42
3.56
H
H
22
26
7
8
25
23
IV-a-b-c
6
9
18
14
5
10

FIGURE 3-7-7

Orthogonalement à ces derniers, le cycle A de la molécule III+a-b vient au contact du cycle B de I par l'intermédiaire de H(3) :

H(3) - C(7) = 3,16 Å
H(3) - C(8) = 3,05
H(3) - C(9) = 2,95
H(3) - C(13) = 3,02

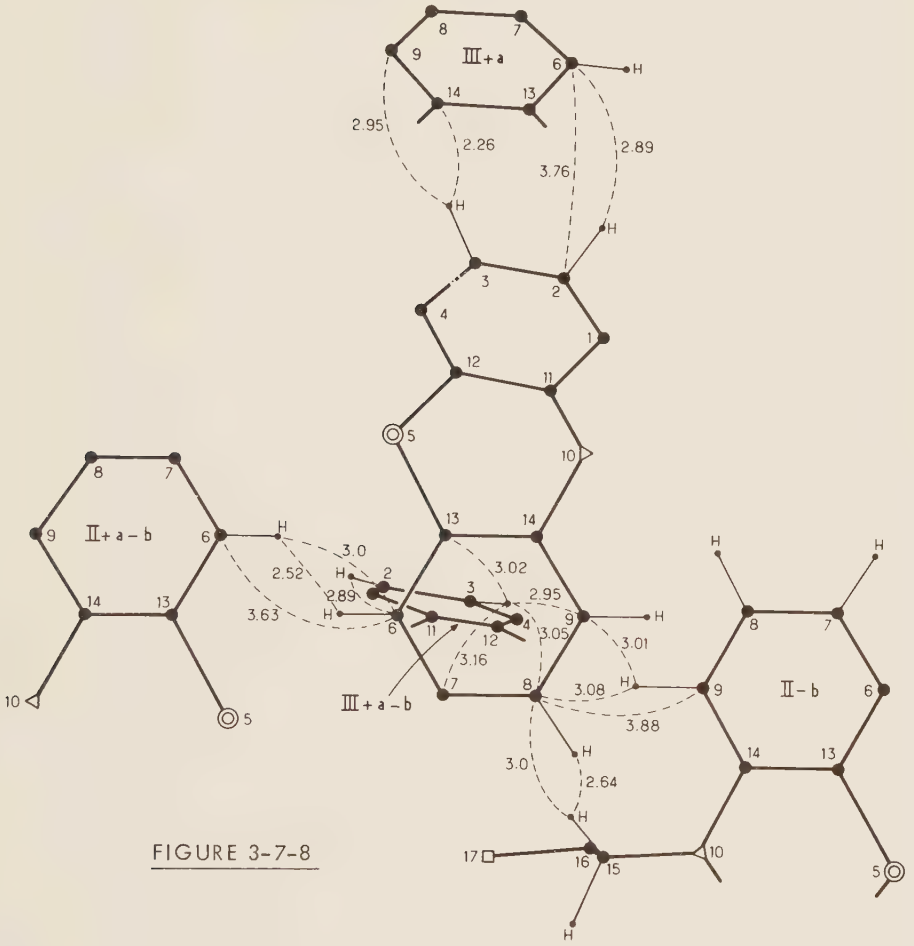
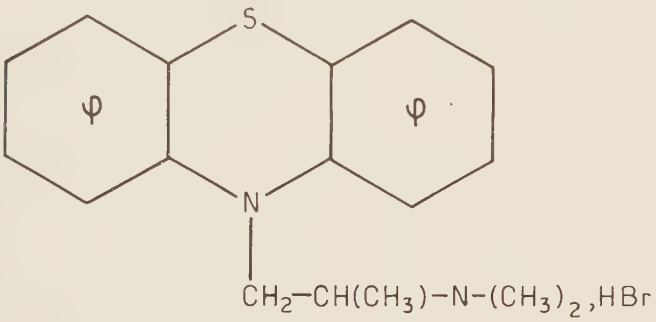



FIGURE 3-7-8

En résumé, nous avons pu mettre en évidence de nombreux contacts dont aucun ne présente un caractère vraiment prépondérant.

## 3-8 BROMHYDRATE DE PROMETHAZINE

Au chapitre 3-6 nous avons décrit la structure cristalline de la prométhazine (Phénergan) sous sa forme commerciale de chlorhydrate cristallisé. La mauvaise qualité des cristaux ne nous ayant pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants en ce qui concerne les paramètres de cette intéressante molécule, nous avons repris cette étude à partir du bromhydrate.




### 3-8-1 CRISTALLISATION

Le bromhydrate de phénergan cristallise en prismes massifs,par évaporation,à partir d'une solution dans le chlorobenzène. Les cristaux obtenus appartiennent au système quadratique, les faces parallèles à la direction d'allongement sont du type (110).

### 3-8-2 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

$a = 20,739 \pm 0,006$ Å
$b = 20,739 \pm 0,006$ Å
$c = 7,982 \pm 0,003$ Å

$\alpha = \beta = \gamma = 90,0°$

Groupe spatial $I\bar{4}$

Nombre de molécules par maille $Z = 8$

| | |
|---|---|
| Volume de la maille | $V = 3\,432,2\ \mathring{A}^3$ |
| Masse volumique mesurée | $\rho_m = 1,420\ g/cm^3$ |
| Masse volumique calculée | $\rho_c = 1,419\ g/cm^3$ |
| Appareillage utilisé pour la mesure des intensités diffractées | Diffractomètre automatique Siemens |
| Réflexions mesurées | 1 728 |
| Réflexions non nulles | 1 663 |
| Valeur finale du facteur d'accord | R = 0,036 |

### 3-8-3 PARAMETRES DE POSITION

La détermination de la structure a été réalisée en combinant la méthode de l'atome lourd et les méthodes directes. En effet, les atomes de Brome et de Soufre n'ont pas une contribution suffisante pour imposer leur phase à un nombre suffisamment grand de facteurs de structure. Mais à partir de ces phases connues, il est possible, en prenant des précautions, d'obtenir la phase de certaines réflexions pour lesquelles la contribution des deux atomes lourds n'est pas prépondérante : ce sont ces réflexions qui permettent d'obtenir le dessin de la molécule. En réalité, comme nous ne disposions pas, à l'époque où a été déterminée la structure, de programmes permettant d'appliquer les méthodes directes aux groupes non centrés, nous avons dû travailler sur la projection centrée x y ($P_4$).

| | x | y | z | | x | y | z |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 0,1725 | 0,2402 | -0,4313 | H(1) | 0,170 | 0,195 | -0,395 |
| C(2) | 0,2190 | 0,2572 | -0,5459 | H(2) | 0,250 | 0,220 | -0,600 |
| C(3) | 0,2283 | 0,3198 | -0,5928 | H(3) | 0,260 | 0,330 | -0,680 |
| C(4) | 0,1912 | 0,3668 | -0,5202 | H(4) | 0,200 | 0,410 | -0,555 |
| S(5) | 0,0943 | 0,4124 | -0,3199 | H(6) | 0,085 | 0,465 | 0,010 |
| C(6) | 0,0787 | 0,4188 | 0,0193 | H(7) | 0,060 | 0,425 | 0,275 |
| C(7) | 0,0648 | 0,3944 | 0,1751 | H(8) | 0,045 | 0,310 | 0,305 |
| C(8) | 0,0560 | 0,3287 | 0,1935 | H(9) | 0,060 | 0,240 | 0,070 |
| C(9) | 0,0627 | 0,2878 | 0,0547 | H(15) | 0,070 | 0,185 | -0,185 |
| N(10) | 0,0894 | 0,2730 | -0,2463 | H'(15) | 0,065 | 0,190 | -0,380 |
| C(11) | 0,1325 | 0,2869 | -0,3598 | H(16) | -0,035 | 0,240 | -0,155 |
| C(12) | 0,1435 | 0,3512 | -0,4055 | H(20) | -0,083 | 0,265 | -0,410 |
| C(13) | 0,0831 | 0,3796 | -0,1179 | H'(20) | -0,025 | 0,220 | -0,505 |
| C(14) | 0,0762 | 0,3120 | -0,1011 | H"(20) | -0,015 | 0,285 | -0,450 |
| C(15) | 0,0539 | 0,2090 | -0,2482 | H(19) | -0,135 | 0,100 | -0,260 |
| C(16) | -0,0199 | 0,2147 | -0,2518 | H'(19) | -0,145 | 0,180 | -0,140 |
| N(17) | -0,0483 | 0,1478 | -0,2197 | H"(19) | -0,135 | 0,150 | -0,325 |
| C(18) | -0,0234 | 0,0956 | -0,3282 | H(18) | 0,020 | 0,080 | -0,275 |
| C(19) | -0,1201 | 0,1492 | -0,2206 | H'(18) | -0,030 | 0,100 | -0,475 |
| C(20) | -0,0444 | 0,2459 | -0,4136 | H"(18) | -0,040 | 0,050 | -0,300 |
| $Br^-$(21) | -0,0408 | 0,1412 | 0,1822 | | | | |

TABLEAU 3-8-I

La projection xy obtenue, il est vite apparu que les deux autres projection xz et yz identiques, ne permettraient pas de fixer les cotes respectives des atomes. En effet, d'après la projection xy on pouvait prévoir :

- qu'une molécule sur deux se projetterait "par la tranche"
- que les molécules seraient deux à deux superposées

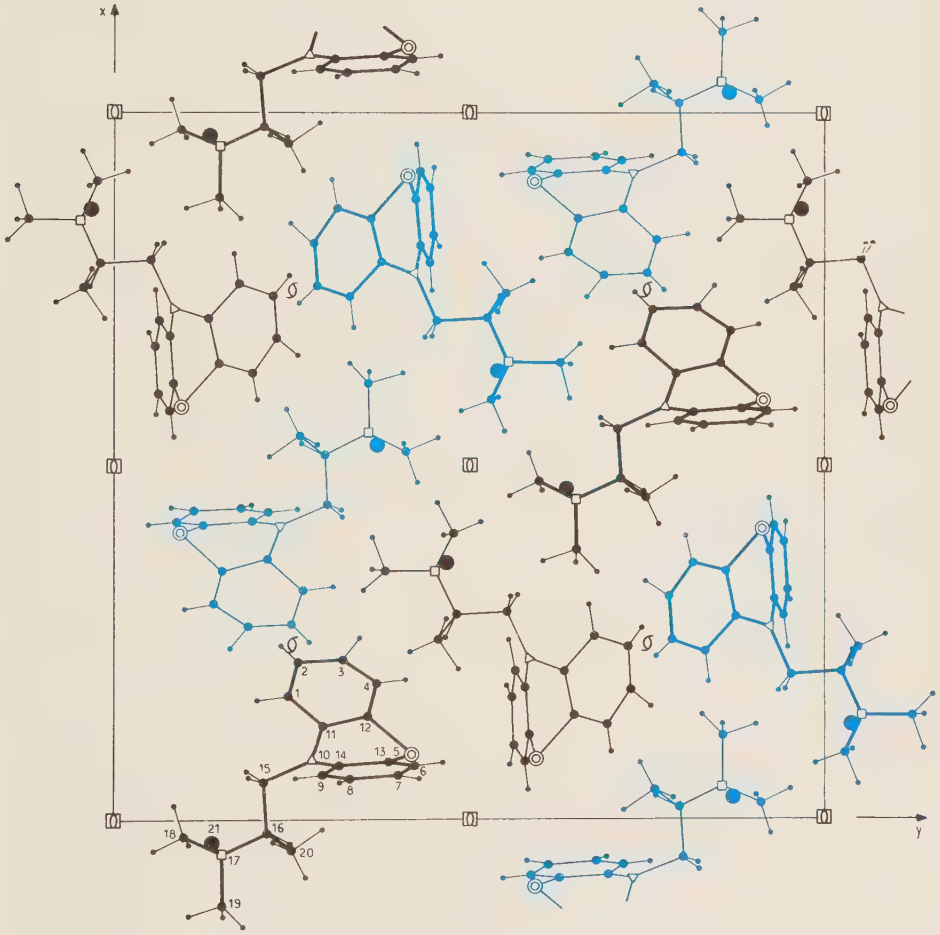



FIGURE 3-8-1 : Projection suivant |001|

De ce fait, nous avons dû déduire la troisième coordonnée à partir de la projection xy au moyen de considérations logiques basées principalement sur les distances interatomiques. Les coordonnées définitives, après affinement par la méthode des moindres carrés, sont reportées dans le Tableau 3-8-1.

Les Figures 3-8-1 et 3-8-2 représentent les projections de la structure parallèlement à | 001 | et | 100 | respectivement.

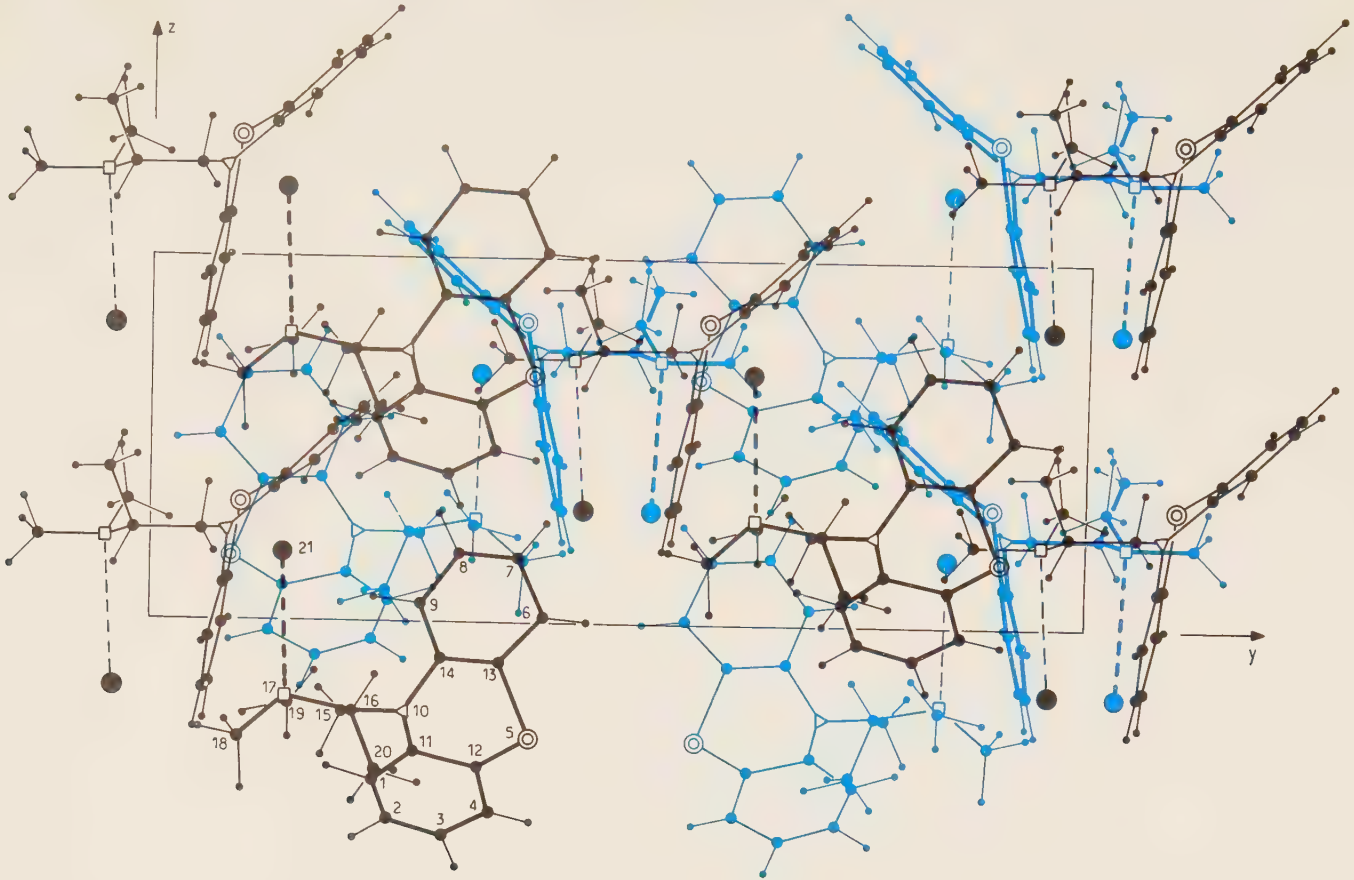



FIGURE 3-8-2 : Projection suivant |100|

## 3-8-4 CONFIGURATION MOLECULAIRE

La valeur finale du facteur d'accord R = 0,036 est très bonne. Néanmoins, la présence de l'atome de brome et le nombre relativement faible de réflexions indépendantes (1728) - dû à la symétrie 4 - ne permettent pas une précision sur les paramètres atomiques supérieure à celle obtenue pour des structures dont le facteur d'accord est de l'ordre de 0,055 ou 0,060 (Diparcol, Multergan, Parsidol).

Sur les tableaux 3-8-II et 3-8-III , on constate que les écarts-type sur les longueurs de liaison sont compris entre 7 et 12/1000 d'Å, et sur les angles de liaison 0,4 et 0,8 degré , chaque fois que n'intervient pas un atome lourd (Br) ou semi-lourd (S).

| liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ | liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | 1,375 | 0,010 | 11,1 | S(5)-C(12) | 1,766 | 0,005 | 3,1 |
| C(2)-C(3) | 1,365 | 0,012 | 14,4 | S(5)-C(13) | 1,766 | 0,005 | 2,7 |
| C(3)-C(4) | 1,370 | 0,011 | 12,4 | N(10)-C(11) | 1,408 | 0,006 | 4,6 |
| C(4)-C(12) | 1,387 | 0,008 | 7,9 | N(10)-C(14) | 1,419 | 0,006 | 4,6 |
| C(12)-C(11) | 1,400 | 0,007 | 5,5 | | | | |
| C(11)-C(1) | 1,397 | 0,008 | 6,6 | N(10)-C(15) | 1,453 | 0,007 | 5,1 |
| | | | | C(15)-C(16) | 1,537 | 0,007 | 5,9 |
| C(6)-C(7) | 1,373 | 0,008 | 8,0 | C(16)-C(20) | 1,532 | 0,008 | 7,0 |
| C(7)-C(8) | 1,382 | 0,009 | 9,8 | C(16)-N(17) | 1,527 | 0,006 | 4,4 |
| C(8)-C(9) | 1,402 | 0,009 | 9,3 | N(17)-C(18) | 1,479 | 0,007 | 5,4 |
| C(9)-C(14) | 1,369 | 0,008 | 6,5 | N(17)-C(19) | 1,490 | 0,007 | 6,4 |
| C(14)-C(13) | 1,417 | 0,007 | 5,1 | N(17)-$Br^-$(21) | 3,215 | 0,004 | 1,7 |
| C(13)-C(6) | 1,366 | 0,007 | 6,2 | | | | |

TABLEAU 3-8-II : Longueurs de liaison

### Configuration du noyau phénothiazine

Le test de Student montre que des longueurs de liaison telles que C(2)-C(3) à 1,362 Å ou C(9)-C(14) à 1,369 Å ne présentent pas un écart significatif à la valeur 1,39 Å (Fig. 3-8-3).

L'angle $\widehat{C\text{-}S\text{-}C}$ a une valeur comprise entre 98° et 99° comme dans toutes les structures semblables.

La somme des angles de valence de l'azote N(10) est, ici encore, inférieure à 360° (356,7° ± 1,3°).

L'atome d'azote est à 0,15 Å au dessus du plan des trois carbones voisins.

Les valeurs de $X^2$ montrent que les noyaux résonnants ne sont pas parfaitement plans. Leurs équations sont respectivement (par rapport au référentiel orthonormé x, y, z).

Cycle A :

$0,660x + 0,103y + 0,744z + 0,306 = 0$ $\qquad X^2 = 14,1$

Cycle B :

$0,979x - 0,099y + 0,180z + 0,752 = 0$ $\qquad X^2 = 23,6$

Les écarts des atomes des deux cycles à leur plan moyen sont :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(1) | 0,010 Å | C(6) | 0,012 Å |
| C(2) | 0,003 | C(7) | 0,003 |
| C(3) | -0,013 | C(8) | -0,012 |
| C(4) | 0,010 | C(9) | 0,008 |
| C(11) | -0,013 | C(13) | -0,016 |
| C(12) | 0,003 | C(14) | 0,006 |

Les écarts des atomes d'azote et de soufre à ces plans sont :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| S(5) | -0,031 | ( $\sigma$ = 0,0016) | S(5) | -0,015 | ( $\sigma$ =0,0014) |
| N(10) | -0,055 | ( $\sigma$ = 0,0046) | N(10) | 0,003 | ( $\sigma$ =0,0045) |

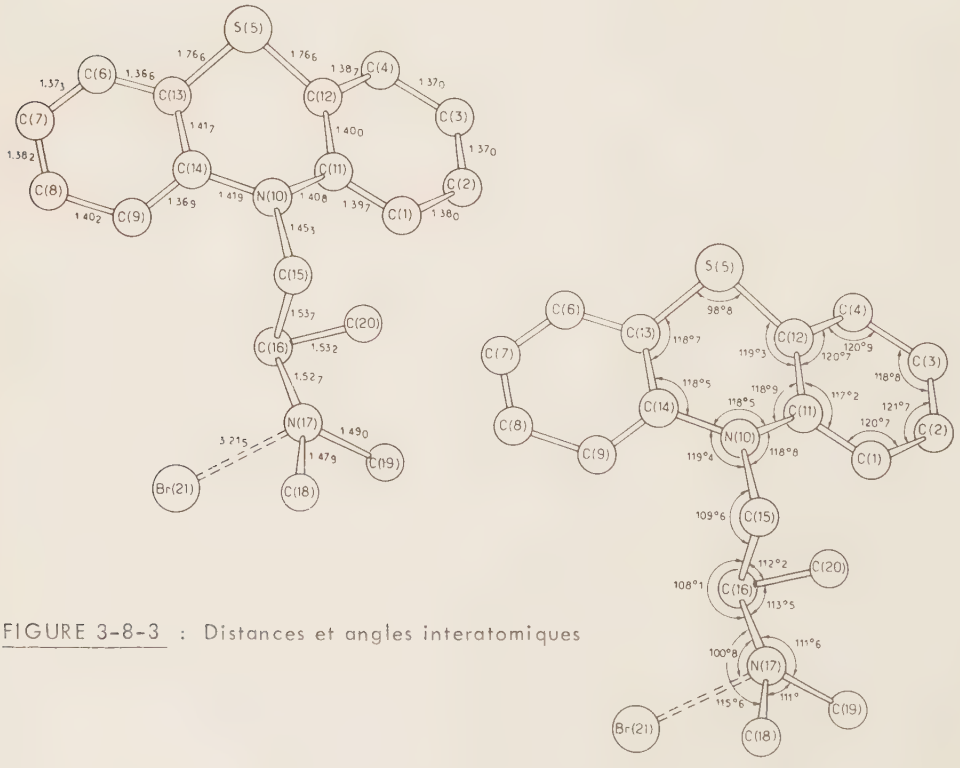



FIGURE 3-8-3 : Distances et angles interatomiques

On constate que si, comme il est normal, les atomes S(5) et N(10) s'écartent notablement du plan moyen, ils le font d'une manière dissymétrique; nous avons fait figurer en regard des quatre distances aux plans, l'écart type correspondant : il apparaît que le soufre s'écarte nettement plus du plan du cycle A que du plan du cycle B. De même, l'azote s'écarte du plan de A alors que son écart au plan B n'est pas significatif. Il semblerait que dans le cristal, le noyau phénothiazine soit quelque peu déformé, sans doute par des forces de cohésion particulières : ceci semble confirmé par le fait que l'angle des plans des deux cycles A et B est de 140,6° valeur supérieure de 2° et plus à toutes celles des autres structures de même conformation.

Configuration de la chaîne amino-aliphatique

Les longueurs de liaison telles que $N^+(17)$-C(19) et surtout $N^+(17)$-C(18) paraissent courtes; corrélativement l'angle C(16)-N(17)-C(18)= 115°6 s'écarte nettement de l'angle tétraédrique. Or, nous verrons au paragraphe suivant que ce méthyle C(18) est fortement lié par l'intermédiaire de ses hydrogènes à trois atomes de Brome environnants : ceci a pour résultat de raccourcir quelque peu la liaison N(17)-C(18) et de la déformer. On constate en effet que la tendance à l'alignement des atomes C(18) - H...Br va dans le sens de l'accroissement de l'angle C(16)-N(17)-C(18).

De même les méthyles C(19) et C(20) sont aussi liés chacun à un atome de Brome, mais le fait qu'ils n'échangent qu'une liaison C-H...Br affecte moins leur liaison.

| Angles | α | σ | $\sigma^2.10^1$ | Angles | α | σ | $\sigma^2.10^1$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2)-C(3) | 121,7 | 0,75 | 5,8 | C(11)-N(10)-C(15) | 118,8 | 0,42 | 1,8 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 118,8 | 0,77 | 5,9 | C(14)-N(10)-C(15) | 119,4 | 0,42 | 1,8 |
| C(3)-C(4)-C(12) | 120,9 | 0,66 | 4,4 | N(10)-C(15)-C(16) | 109,6 | 0,43 | 1,9 |
| C(4)- C(12)-C(11) | 120,7 | 0,52 | 2,8 | C(15)-C(16)-C(20) | 112,2 | 0,45 | 2,1 |
| C(12)-C(11)-C(1) | 117,2 | 0,49 | 2,4 | N(17)-C(16)-C(20) | 113,5 | 0,43 | 1,9 |
| C(11)-C(1)-C(2) | 120,7 | 0,61 | 3,7 | C(16)-N(17)-C(18) | 115,6 | 0,40 | 1,6 |
| | | | | C(16)-N(17)-C(19) | 111,6 | 0,41 | 1,7 |
| C(12)-S(5)-C(13) | 98,8 | 0,24 | 0,6 | C(18)-N(17)-C(19) | 111,0 | 0,43 | 1,9 |
| C(11)-N(10)-C(14) | 118,5 | 0,42 | 1,8 | C(16)-N(17)-$Br^-$(21) | 100,8 | 0,26 | 0,7 |
| S(5)-C(12)-C(11) | 119,3 | 0,40 | 1,6 | C(18)-N(17)-$Br^-$(21) | 122,4 | 0,31 | 0,9 |
| S(5)-C(13)-C(14) | 118,7 | 0,37 | 1,4 | C(19)-N(17)-$Br^-$(21) | 93,1 | 0,31 | 1,0 |
| N(10)-C(11)-C(12) | 118,9 | 0,45 | 2,1 | | | | |
| N(10)-C(14)-C(13) | 118,5 | 0,44 | 2,0 | | | | |

TABLEAU 3-8-III : Angles de liaison

Agitation thermique anisotrope et isotrope

| | $B(\AA^2)$ | $\beta_{11}$ | $\beta_{22}$ | $\beta_{33}$ | $\beta_{23}$ | $\beta_{13}$ | $\beta_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 4,78 | 0,0026 | 0,0032 | 0,0223 | -0,0048 | 0,0002 | -0,0009 |
| C(2) | 6,86 | 0,0031 | 0,0050 | 0,0309 | -0,0105 | 0,0066 | -0,0017 |
| C(3) | 7,03 | 0,0044 | 0,0057 | 0,0265 | -0,0108 | 0,0092 | -0,0055 |
| C(4) | 5,99 | 0,0041 | 0,0037 | 0,0178 | -0,0022 | 0,0017 | -0,0038 |
| S(5) | 4,58 | 0,0033 | 0,0022 | 0,0178 | 0,0025 | -0,0015 | -0,0007 |
| C(6) | 4,57 | 0,0027 | 0,0028 | 0,0199 | -0,0021 | 0,0011 | -0,0012 |
| C(7) | 5,70 | 0,0035 | 0,0037 | 0,0184 | -0,0043 | 0,0019 | -0,0016 |
| C(8) | 5,65 | 0,0033 | 0,0044 | 0,0182 | 0,0024 | 0,0013 | -0,0019 |
| C(9) | 4,67 | 0,0033 | 0,0028 | 0,0177 | 0,0012 | -0,0009 | -0,0015 |
| N(10) | 4,01 | 0,0030 | 0,0020 | 0,0164 | -0,0018 | 0,0009 | -0,0012 |
| C(11) | 3,82 | 0,0023 | 0,0025 | 0,0152 | -0,0025 | 0,0002 | -0,0010 |
| C(12) | 3,92 | 0,0025 | 0,0030 | 0,0130 | -0,0014 | -0,0007 | -0,0019 |
| C(13) | 3,68 | 0,0023 | 0,0020 | 0,0176 | 0,0004 | -0,0003 | -0,0005 |
| C(14) | 3,79 | 0,0021 | 0,0023 | 0,0017 | 0,0007 | -0,0004 | -0,0008 |
| C(15) | 4,10 | 0,0027 | 0,0020 | 0,0192 | 0,0009 | -0,0008 | -0,0007 |
| C(16) | 3,75 | 0,0027 | 0,0020 | 0,0140 | 0,0002 | -0,0003 | -0,0006 |
| N(17) | 4,19 | 0,0023 | 0,0022 | 0,0161 | 0,0009 | -0,0014 | -0,0006 |
| C(18) | 4,83 | 0,0034 | 0,0020 | 0,0222 | -0,0005 | 0,0009 | -0,0006 |
| C(19) | 5,19 | 0,0022 | 0,0037 | 0,0271 | -0,0014 | -0,0012 | -0,0008 |
| C(20) | 5,09 | 0,0040 | 0,0027 | 0,0190 | 0,0028 | -0,0033 | 0,0002 |
| $Br^-$(21) | 4,86 | 0,0031 | 0,0031 | 0,0161 | 0,0018 | -0,0007 | -0,0001 |

TABLEAU 3-8-IV : Paramètres d'agitation thermique

L'agitation thermique est, dans l'ensemble, assez importante, notamment dans le noyau phénothiazine ou certains atomes tels C(3), C(4), C(7) et C(8) sont agités d'une manière très anisotrope. Les écarts à la normale, de certaines longueurs de liaison du noyau sont certainement liés à cette agitation importante.

## 3-8-5 INTERACTIONS MOLECULAIRES - COHESION CRISTALLINE

La symétrie de cette maille ($I\bar{4}$) étant particulière, rappelons que par définition, les huit molécules homologues auxquelles il sera fait référence dans ce qui suit, ont pour coordonnées :

| | | | |
|---|---|---|---|
| I | $x, y, z$ | V | $\frac{1}{2}+x, \quad \frac{1}{2}+y, \quad \frac{1}{2}+z$ |
| II | $\bar{x}, \bar{y}, z$ | VI | $\frac{1}{2}-x, \quad \frac{1}{2}-y, \quad \frac{1}{2}+z$ |
| III | $y, \bar{x}, \bar{z}$ | VII | $\frac{1}{2}+y, \quad \frac{1}{2}-x, \quad \frac{1}{2}-z$ |
| IV | $\bar{y}, x, \bar{z}$ | VIII | $\frac{1}{2}-y, \quad \frac{1}{2}+x, \quad \frac{1}{2}-z$ |

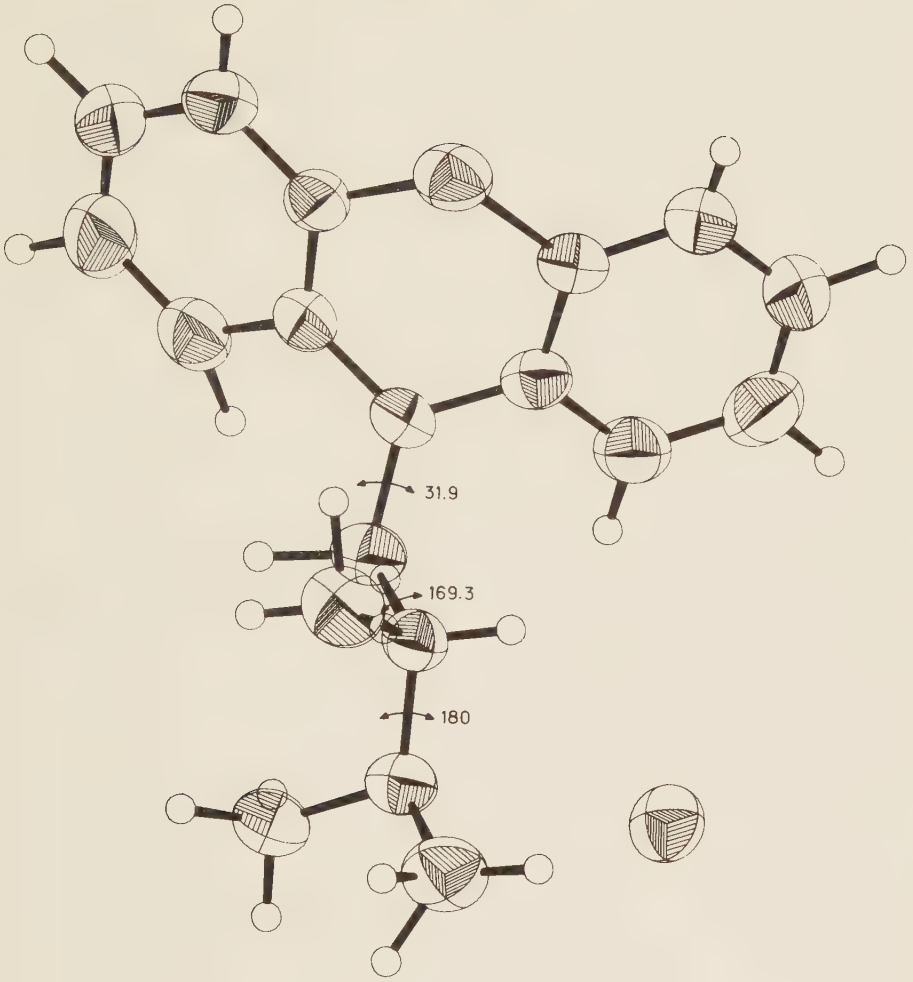



FIGURE 3-8-5 : Ellipsoïdes d'agitation thermique

Le volume moléculaire, calculé selon la méthode de Kitaïgorodskii, ($v = 302,68$ Å$^3$) conduit à une compacité :

$$\frac{v \times Z}{V} = 0,706$$

Des sept structures cristallines décrites dans ce mémoire, c'est la valeur la plus importante. Cette compacité correspond aux valeurs généralement obtenues dans de nombreuses structures organiques mais elle nous paraît néanmoins assez remarquable compte-tenu de l'encombrement de la molécule. Elle traduit une cohésion intermoléculaire relativement importante, qui ne peut être assurée que par un nombre élevé de liaisons de contacts.

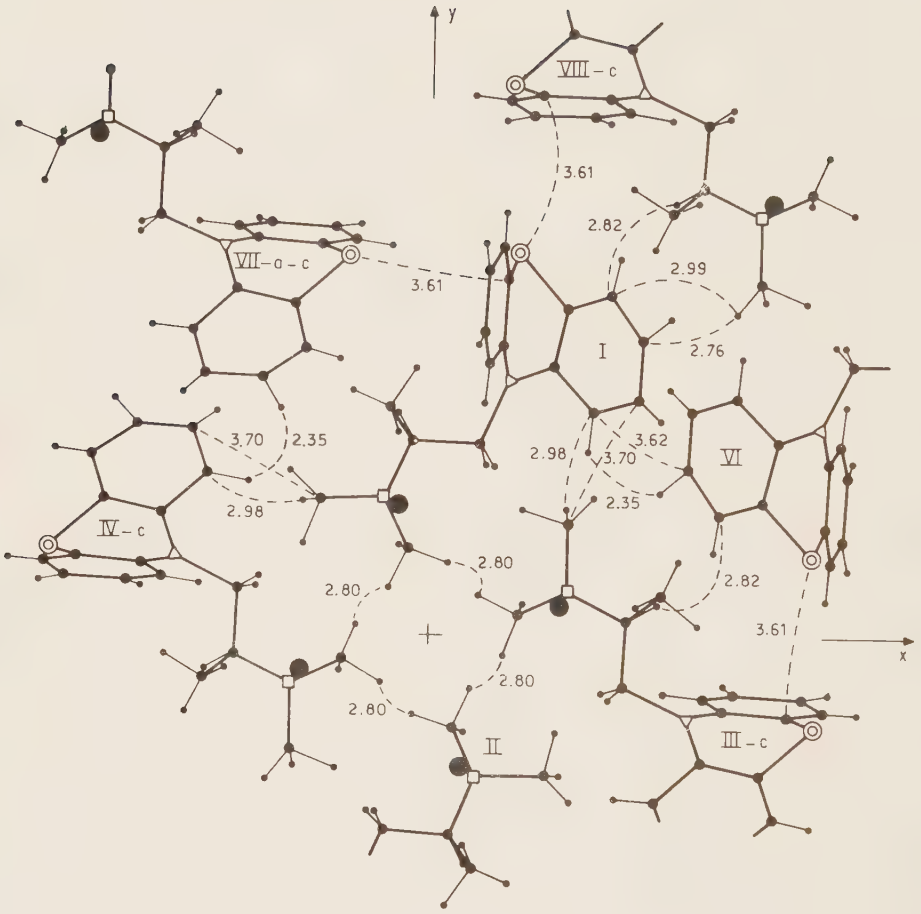
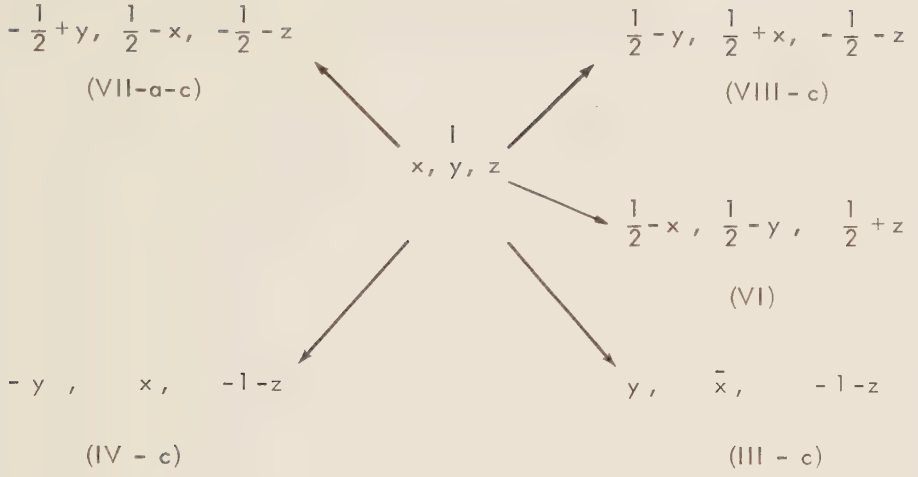



FIGURE 3-8-6

Nous pouvons répartir ces "liaisons" en deux groupes :

a) - "liaisons" qui réalisent l'assemblage cristallin suivant les direction 0x et 0y (Fig. 3-8-6), c'est-à-dire assurant la réunion des molécules définies par les coordonnées :




Certains contacts sont très étroits : ils font intervenir les atomes d'hydrogène des méthyles, et du carbone C(16), c'est-à-dire, dans les deux cas, des carbones en α de l'azote N(17) :

$$C(3) - H'(19, VIII-c) = 2,76\ \text{Å}$$
$$C(4) - H(16, VIII-c) = 2,82\ \text{Å}$$
$$C(1) - H''(19, III-c) = 2,98\ \text{Å}$$

Les directions moyennes des noyaux phénothiazine étant deux à deux orthogonales, du fait de la symétrie $\bar{4}$, chaque atome de soufre qui est en proéminence sur ce noyau, vient en étroit contact avec le cycle qui lui fait face; le contact étant réalisé au niveau du carbone C (13)

$$S(5) - C(13, VIII-c) = 3,61\ \text{Å}$$

Enfin, par rotation et translation autour de l'axe hélicoïdal, les extrémités des cycles de deux molécules restent en étroit contact :

$$C(1) - C(3, VI) = 3,62\ \text{Å}$$

b) -"liaisons" qui réalisent l'assemblage cristallin suivant la direction 0z.

Le cycle phénothiazine étant encombrant, et situé en position très "oblique" dans la maille, les extrémités opposées de deux cycles homologues à une période dans la direction $\vec{c}$ sont en contact :

$$C(4) - C(7, I+c) = 3,62\ \text{Å}$$

Mais l'essentiel de la cohésion est réalisé par les atomes de brome et les méthyles terminaux.

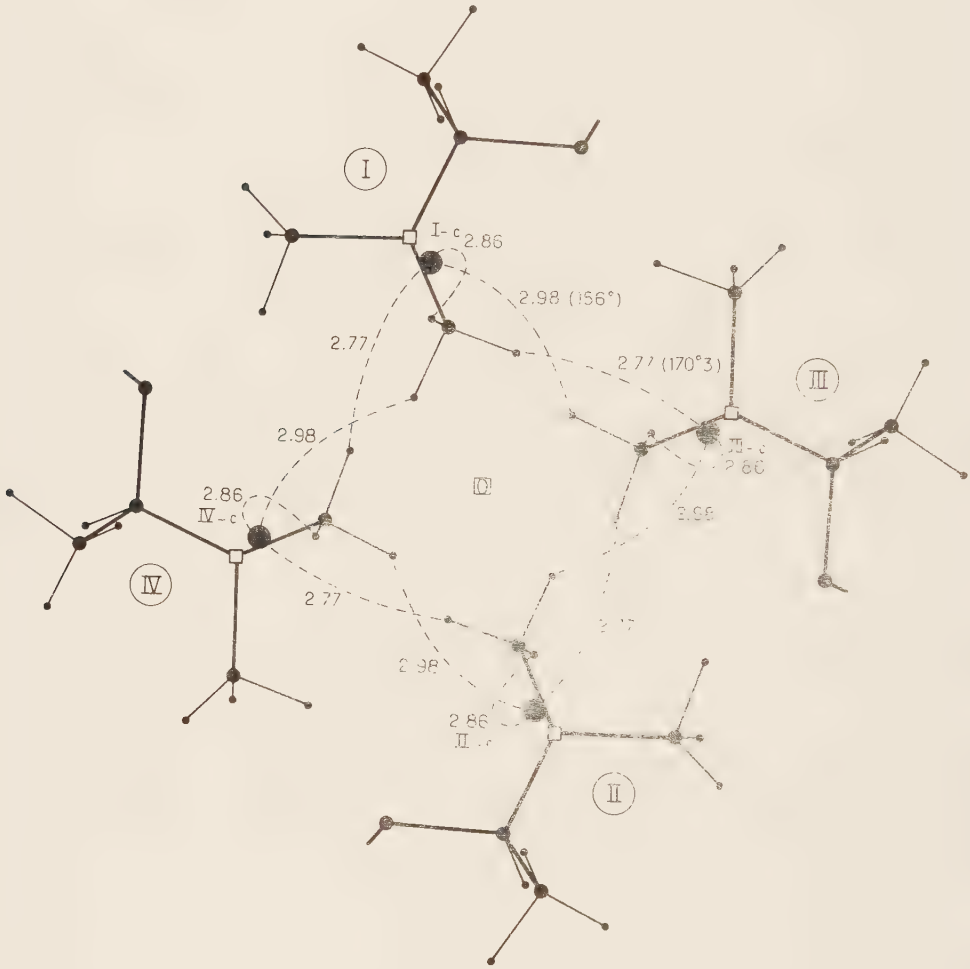



FIGURE 3-8-7

En effet, le méthyle C(18) est disposé de façon tout à fait remarquable puisqu'on relève:(Fig. 3-8-7) et (Fig. 3-8-8)

| | | |
|---|---|---|
| H(18) - Br(21,III) = 2,77 Å | angle | C - H...Br = 170,3° |
| H'(18)- Br(21,I-c) = 2,86 Å | angle | C - H...Br = 169,2° |
| H"(18)- Br(21,IV) = 2,98 Å | angle | C - H...Br = 156,0° |

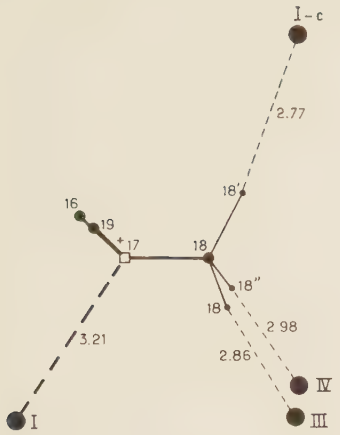



FIGURE 3-8-8

Si l'on remarque que la somme des rayons de Van der Waals $R_H + R_{Br} \sim 3,15$ Å, il n'est pas douteux que l'on se trouve ici en présence de véritables liaisons à caractère électrostatique, les hydrogènes du méthyle C(18) possédant une charge $\delta^+$, vraisemblablement assez importante (sans doute dûe à l'effet attractif à l'azote $N^+$(17) pour les électrons).

Les deux autres groupements méthyles C(19) et C(20) participent également à la cohésion car :

$$H(19) - Br(IV) = 3,03 \text{ Å}$$
$$H'(20) - Br(I-c) = 3,01 \text{ Å}$$

Enfin, rappelons la forte liaison hydrogène entre $N^+$(17) et $Br^-$(21)

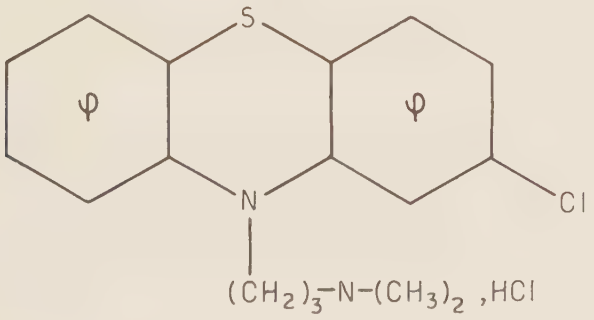
$$N^+ - H \ldots Br = 3,21_5 \pm 0,004 \text{ Å}$$

De nouveau nous constatons que l'essentiel de la cohésion cristalline est assuré par l'atome d'halogène X par liaison directe avec l'atome d'azote quaternaire mais aussi, et s'est sans doute le fait le plus remarquable, par les groupements méthyles. Par rapport aux chlorhydrates, les liaisons C-H...X semblent encore mieux définies.

## 3-9 CHLORHYDRATE DE CHLORPROMAZINE

La chlorpromazine est sans doute, avec la prométhazine, le dérivé de la phénothiazine le plus connu. Le nom déposé par le fabriquant est Largactil (4560RP de Rhône Poulenc). Du point de vue de la nomenclature chimique, il s'agit du Chloro-3 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine.

Formule développée




### 3-9-1 CRISTALLISATION

On obtient facilement des cristaux limpides, prismatiques par refroidissement à partir d'une solution dans le chlorobenzène. Malheureusement les "taches" obtenues par diffraction des rayons X sont de très mauvaise qualité : profil très large, sommet de la tache très arrondi, peu défini. Etant donné l'expérience de J.J.H. Mc Dowell (1969) qui a résolu la structure de la chlorpromazine base nous avons pris les précautions de cristallisation préconisées par cet auteur (abri de la lumière, atmosphère inerte). Dans notre cas, les cristaux fraichement préparés et avec les précautions citées plus haut donnent immédiatement des taches de mauvaise qualité. Toutefois, au cours des mesures au diffractomètre automatique, une tache de référence a vu en 72 h (durée de la mesure totale) son intensité diminuer de 40%. Il n'est pas douteux que l'exposition aux rayons X occasionne une transformation de ce cristal. Nous y reviendrons au paragraphe 3-9-3.

Enfin, il faut noter que ces cristaux sont très fragiles : ils résistent mal aux actions mécaniques. Nous avons dû, pour l'étude de cette structure, choisir dans le bain de préparation, un cristal de dimensions à peu près convenables, sans espoir de pouvoir le tailler.

## 3-9-2 FORMES POLYMORPHES

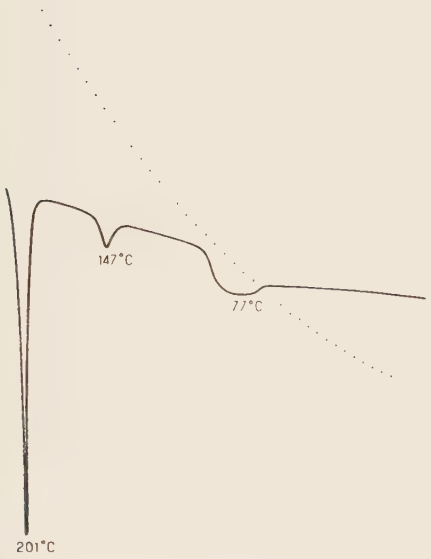
L'étude systématique de nombreux cristaux, dans le but d'en isoler un, susceptible de fournir de bonnes taches de diffraction, nous a permis de découvrir, dans le même bain, deux nouvelles formes cristallines. Ces deux formes, que nous appellerons II et III, sont néanmoins très minoritaires dans le bain.

La forme III a depuis, été décrite par J.J.H Mc Dowell (communication privée) qui a entrepris l'étude de la structure. C'est une forme également monoclinique, $P2_1/c$ à huit molécules par maille.

Les paramètres en sont :

| | | |
|---|---|---|
| a | = 11,96 Å | (11,97) |
| b | = 31,77 Å | (31,51) |
| c | = 9,84 Å | ( 9,80) |
| β | = 98,9° | (100,0°) |

Les valeurs entre parenthèses sont celles que nous avons déterminées.
Les cristaux obtenus ont une forme prismatique, en tous points semblable à celle de la forme I.
La zone de stabilité se situe au dessous de 77°C.




La forme II possède une maille triclinique à deux molécules par maille, les cristaux sont très rares dans le bain de préparation de la forme I. Mais on peut les obtenir par évaporation lente d'une solution dans le pentachloroéthane. L'évaporation est très lente, on obtient des plaquettes extrêmement fragiles. Les taches de diffraction fournies par ces cristaux sont de très mauvaise qualité, aussi avons nous renoncé à en étudier la structure.
La zone de stabilité se situe entre 77°C et 147°C.

FIGURE 3-9-1 : Enregistrement d'Analyse Thermique Différentielle (A.T.D.)

La forme I dont nous avons résolu la structure, est stable, en principe, entre 147° et 201°C. Mais elle reste stable indéfiniment à la température ambiante. Les points de transition sont définis à quelques degrés près, en effet, les pics endothermiques correspondants sur les enregistrements d'analyse thermique différentielle, sont assez mal définis (Figure 3-9-1).

La figure 3-9-2 représente un cliché obtenu à la chambre de Guinier-Lenné. Les changements de phases sont très apparents.
Sur la figure 3-9-3 nous voyons un cliché semblable obtenu à partir d'un autre lot du même produit. La comparaison des deux clichés montre que dans le deuxième cas, à la température ambiante, pratiquement seule la forme haute température existe, de sorte que l'on n'observe aucune transition jusqu'à la fusion.

FIGURE 3-9-2

FIGURE 3-9-3

## 3-9-3 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DE LA FORME I

$a = 5,662 \pm 0,003$ Å
$b = 28,440 \pm 0,02$ Å
$c = 11,435 \pm 0,005$ Å

$\beta = 98,6°$

Groupe spatial $P2_1/c$

Nombre de molécules par maille : $Z = 4$

Volume de la maille : $V = 1821\ \mathring{A}^3$

Masse volumique mesurée : $\rho_m = 1,289\ g/cm^3$
Masse volumique calculée : $\rho_c = 1,300\ g/cm^3$

Appareillage utilisé pour la mesure des intensités diffractées : Diffractomètre automatique Siemens

Réflexions mesurées : 3 327
Réflexions non nulles : 1 582

Valeur finale du facteur d'accord : 0,104

## 3-9-4 PARAMETRES ATOMIQUES

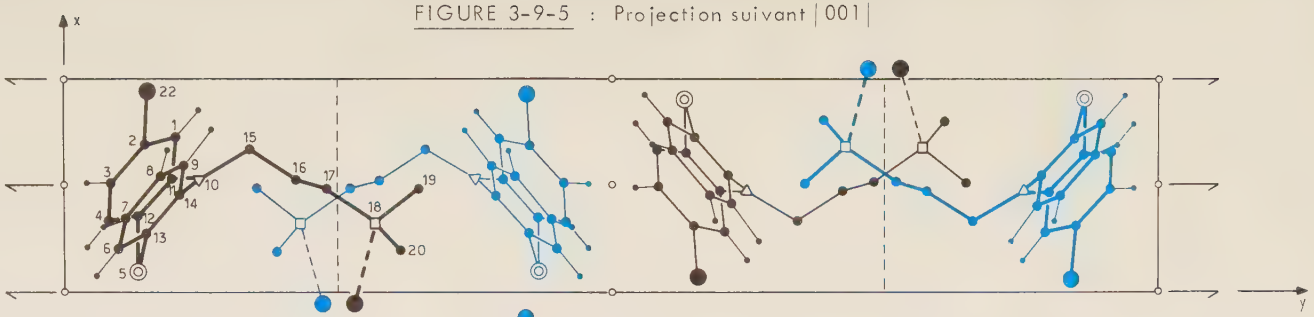
La mauvaise qualité des cristaux,et des mesures qui en résultent, fait que nous n'avons pas pu déterminer la position des atomes d'hydrogène.

Toutefois, nous avons introduit dans le calcul,ceux de ces atomes dont les coordonnées pouvaient être obtenues théoriquement,en adoptant pour la liaison C-H 1 Å et les valeurs angulaires classiques de 109,5° ou 120°, selon l'état d'hybridation du carbone.

| | x | y | z | | x | y | z |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 0,7004 | 0,1003 | 0,5560 | H(1) | 0,840 | 0,120 | 0,555 |
| C(2) | 0,6764 | 0,0732 | 0,6557 | H(3 | 0,485 | 0,025 | 0,735 |
| C(3) | 0,4930 | 0,0427 | 0,6626 | H(4) | 0,180 | 0,020 | 0,570 |
| C(4) | 0,3158 | 0,0400 | 0,5648 | H(6) | 0,065 | 0,025 | 0,110 |
| S(5) | 0,0924 | 0,0654 | 0,3451 | H(7) | 0,280 | 0,040 | -0,045 |
| C(6) | 0,2019 | 0,0479 | 0,1230 | H(8) | 0,615 | 0,090 | -0,020 |
| C(7) | 0,3292 | 0,0553 | 0,0325 | H(9) | 0,720 | 0,130 | 0,165 |
| C(8) | 0,5225 | 0,0859 | 0,0446 | H(15) | 0,775 | 0,170 | 0,435 |
| C(9) | 0,5823 | 0,1086 | 0,1539 | H'(15) | 0,745 | 0,170 | 0,295 |
| N(10) | 0,5196 | 0,1245 | 0,3579 | | | | |
| C(11) | 0,5132 | 0,0976 | 0,4596 | | | | |
| C(12) | 0,3279 | 0,0677 | 0,4666 | | | | |
| C(13) | 0,2575 | 0,0718 | 0,2297 | | | | |
| C(14) | 0,4602 | 0,1026 | 0,2480 | | | | |
| C(15) | 0,6568 | 0,1691 | 0,3634 | | | | |
| C(16) | 0,5148 | 0,2081 | 0,3091 | | | | |
| C(17) | 0,4745 | 0,2421 | 0,2625 | | | | |
| N(18) | 0,3260 | 0,2834 | 0,3126 | | | | |
| C(19) | 0,4709 | 0,3206 | 0,2611 | | | | |
| C(20) | 0,1982 | 0,3037 | 0,4083 | | | | |
| $Cl^-$(21) | -0,0473 | 0,2643 | 0,1118 | | | | |
| Cl (22) | 0,9038 | 0,0777 | 0,7760 | | | | |

TABLEAU 3-9-I

FIGURE 3-9-5 : Projection suivant |001|



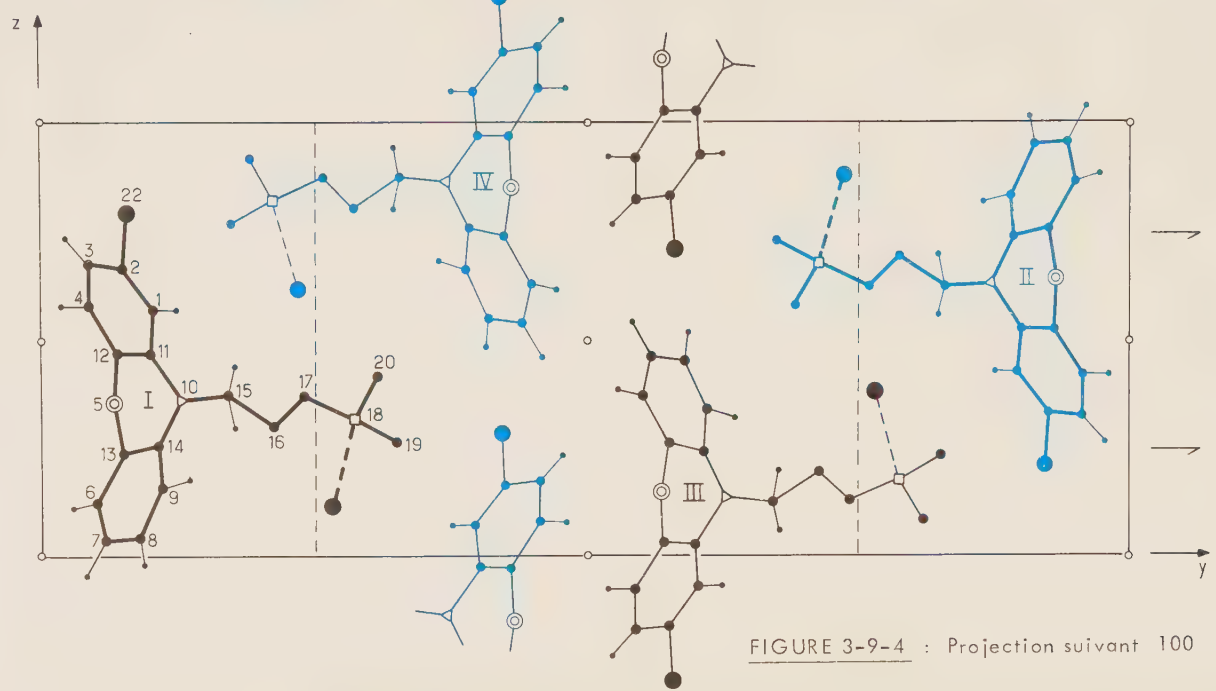




FIGURE 3-9-4 : Projection suivant 100

Nous n'avons pas introduit les hydrogènes liés aux carbones C(16) et C(17). Comme il apparaît sur la figure 3-9- 6 et le tableau 3-9-II, la longueur de liaison C(16)-C(17) est aberrante. Nous nous trouvons en présence du même phénomène que pour le chlorhydrate de Prométhazine : deux séries de mesures, sur deux cristaux différents conduisent aux mêmes résultats physiquement inacceptables : C(16)-C(17) = 1,18 Å (une première série de mesures effectuées au rétigraphe De Jong avaitconduit à C(16)-C(17) = 1,19 Å).

Au voisinage des positions calculées par affinement des atomes C(16) et C(17), les sections de Fourier font apparaître des amas de densité électronique très étendus, assez mal définis.
Si nous supposons exactes les positions calculées pour C(15) et N(18),nous pouvons, par approches successives, calculer pour C(16) et C(17) des coordonnées telles que la longueur de liaison C(16)-C(17) soit égale à 1,54 Å et les angles de valence à 109,5°. Ces positions se situent à l'intérieur des amas de densité électronique qui entourent les positions "affinées" pour ces atomes. Mais introduites dans l'affinement par moindres carrés ces coordonnées convergent vers la valeur initiale qui conduit à une liaison C-C à 1,18 Å.

De même l'agitation thermique calculée pour ces atomes est anormalement élevée.

Il semble bien que cette partie de la chaîne soit extrêmement mobile : retenue à une extrémité par le noyau phénothiazine de grande inertie,et à l'autre par la tête cationique $N^+(CH_3)_2$ liée aux chlores, sa partie centrale est très libre, et les positions atomiques calculées pour C(16) et C(17) n'ont pas grande signification physique, cette partie de chaîne ayant même peut être une configuration assez variable d'une maille à l'autre.

Ceci expliquerait la mauvaise qualité des taches de diffraction, malgré l'aspect limpide des cristaux, et le fait que l'exposition aux rayons X tende à les dégrader davantage; l'apport d'énergie favorisant le déplacement des atomes donc le désordre.

Les figures 3-9-4 et 3-9-5 représentent les projections parallèlement à | 100 | et | 001 | respectivement.

## 3-9-5 CONFIGURATION MOLECULAIRE

La mauvaise qualité de la structure apparaît nettement sur les tableaux 3-9-II et 3-9-III. Les écarts type atteignent 2/10 d'Å sur les longueurs et 1° sur les angles de liaison. Ils sont bien supérieurs dans les liaisons ou interviennent C(16) et C(17).

On ne peut tirer de conclusion valable de l'analyse détaillée des longueurs de liaison. Le test de Student ne peut pas, à notre avis, s'appliquer à une telle structure, les erreurs n'étant pas des erreurs aléatoires de mesure,mais dûesà une imperfection cristalline qui - deux séries de mesures le prouvent - entrainent systématiquement les mêmes résultats.

| liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ | liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | 1,40 | 0,016 | 27,7 | S(5)-C(12) | 1,78 | 0,012 | 14,6 |
| C(2)-C(3) | 1,37 | 0,016 | 28,6 | S(5)-C(13) | 1,74 | 0,012 | 15,9 |
| C(3)-C(4) | 1,39 | 0,018 | 32,8 | N(10)-C(11) | 1,40 | 0,014 | 20,7 |
| C(4)-C(12) | 1,38 | 0,017 | 30,2 | N(10)-C(14) | 1,40 | 0,014 | 21,7 |
| C(12)-C(11) | 1,37 | 0,015 | 24,9 | | | | |
| C(11)-C(1) | 1,41 | 0,015 | 25,6 | N(10)-C(15) | 1,48 | 0,017 | 29,5 |
| C(2)-Cl(22) | 1,75 | 0,011 | 14,1 | C(15)-C(16) | 1,46 | 0,026 | 68,1 |
| | | | | C(16)-C(17) | 1,18 | 0,028 | 81,2 |
| C(6)-C(7) | 1,36 | 0,020 | 40,8 | C(17)-N(18) | 1,51 | 0,021 | 44,6 |
| C(7)-C(8) | 1,39 | 0,021 | 45,9 | N(18)-C(19) | 1,51 | 0,021 | 44,4 |
| C(8)-C(9) | 1,41 | 0,020 | 42,1 | N(18)-C(20) | 1,51 | 0,017 | 31,7 |
| C(9)-C(14) | 1,37 | 0,017 | 32,1 | N(18)-$Cl^-$(21) | 2,93 | 0,011 | 12,6 |
| C(14)-C(13) | 1,43 | 0,016 | 27,2 | | | | |
| C(13)-C(6) | 1,39 | 0,017 | 32,1 | | | | |

TABLEAU 3-9-II : Longueurs de liaison

| Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ | Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2)-C(3) | 124 | 1,11 | 12,2 | C(12)-S(5)-C(13) | 99,4 | 0,57 | 3,3 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 117 | 1,15 | 13,4 | C(11)-N(10)-C(14) | 118,1 | 0,92 | 8,5 |
| C(3)-C(4)-C(12) | 120 | 1,16 | 13,6 | S(5)-C(13)-C(14) | 117,6 | 0,88 | 7,9 |
| C(4)-C(12)-C(11) | 122 | 1,09 | 12,1 | S(5)-C(12)-C(11) | 118,2 | 0,87 | 7,7 |
| C(12)-C(11)-C(1) | 119 | 1,02 | 10,6 | N(10)-C(11)-C(12) | 120 | 0,99 | 9,9 |
| C(11)-C(1)-C(2) | 117 | 1,04 | 10,9 | N(10)-C(14)-C(13) | 119 | 1,00 | 10,0 |
| C(1)-C(2)-Cl(22) | 116,8 | 0,87 | 7,6 | | | | |
| C(3)-C(2)-Cl(22) | 118,7 | 0,92 | 8,5 | N(10)-C(15)-C(16) | 112 | 1,29 | 16,8 |
| | | | | C(15)-C(16)-C(17) | 123 | 1,98 | 39,5 |
| C(13)-C(6)-C(7) | 121 | 1,27 | 16,3 | C(16)-C(17)-N(18) | 125 | 1,83 | 33,5 |
| C(6)-C(7)-C(8) | 121 | 1,41 | 19,9 | C(17)-N(18)-C(19) | 113 | 1,19 | 14,4 |
| C(7)-C(8)-C(9) | 117 | 1,36 | 18,6 | C(17)-N(18)-C(20) | 109 | 1,10 | 12,2 |
| C(8)-C(9)-C(14) | 124 | 1,26 | 16,1 | C(19)-N(18)-C(20) | 111 | 1,11 | 12,3 |
| C(9)-C(14)-C(13) | 116 | 1,09 | 12,0 | C(17)-N(18)-$Cl^-$(21) | 116,7 | 0,87 | 7,7 |
| C(14)-C(13)-C(6) | 120 | 1,10 | 12,1 | C(19)-N(18)-$Cl^-$(21) | 101,2 | 0,86 | 7,4 |

TABLEAU 3-9-III : Angles de liaison

Ainsi le test de Student appliqué aux deux liaisons S-C conduit à t = 3,5 , c'est-à-dire une dissymétrie entre ces liaisons avec une probabilité supérieure à 99%. L'expérience que nous fournit neuf autres structures semblables nous conduit à rejeter cette éventualité.

Configuration du noyau phénothiazine

La valeur de l'angle C-S-C est supérieure à 99° mais l'écart type atteignant 0,9°, cette légère augmentation par rapport aux valeurs déjà trouvées n'est probablement pas significative .

La somme des angles de valence de l'azote N(10) est égale à 357,1° ($\sigma$ = 1,7°) donc inférieure à 360°. Cet azote a une configuration très proche de $sp^2$.

La liaison C(2)-Cl(22) = 1,75 Å est normale. Cette valeur est à rapprocher de la valeur 1,74 Å calculée pour la chlorpromazine base (Mc Dowell, 1969).

Palenik, Donohue et Trueblood (1968) ont répertorié vingt six liaisons C-Cl dans différentes molécules aromatiques.
Toutes les liaisons sont comprises entre 1,71 et 1,76 Å, seize d'entre elles sont comprises entre 1,73 et 1,75 Å.

On peut calculer un plan moyen pour chacun des deux noyaux résonnants A et B. Leurs équations sont, par rapport au référentiel orthonormé x y z' :

Cycle A :

$$0,561\,x - 0,734\,y - 0,382\,z - 2,819 = 0 \qquad X^2 = 5,5$$

Cycle B :

$$0,560\,x - 0,757\,y + 0,335\,z - 0,059 = 0 \qquad X^2 = 3,2$$

Les écarts des atomes aux plans sont :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(1) | 0,018 | C(6) | 0,014 |
| C(2) | -0,013 | C(7) | -0,006 |
| C(3) | -0,004 | C(8) | -0,002 |
| C(4) | 0,014 | C(9) | 0,001 |
| C(12) | -0,008 | C(13) | -0,014 |
| C(11) | -0,008 | C(14) | 0,007 |

en ce qui concerne les atomes S(5) et N(10) qui n'entrent pas dans le calcul des plans moyens, nous relevons les distances :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| S(5) | -0,078 | $\sigma$ = 0,004 | S(5) | -0,075 | $\sigma$ = 0,004 |
| N(10) | -0,017 | $\sigma$ = 0,009 | N(10) | 0,037 | $\sigma$ = 0,004 |

Notons les valeurs faibles de $X^2$ . Les atomes semblent s'écarter notablement de leur plan moyen mais tous les écarts type sur les distances sont de l'ordre de

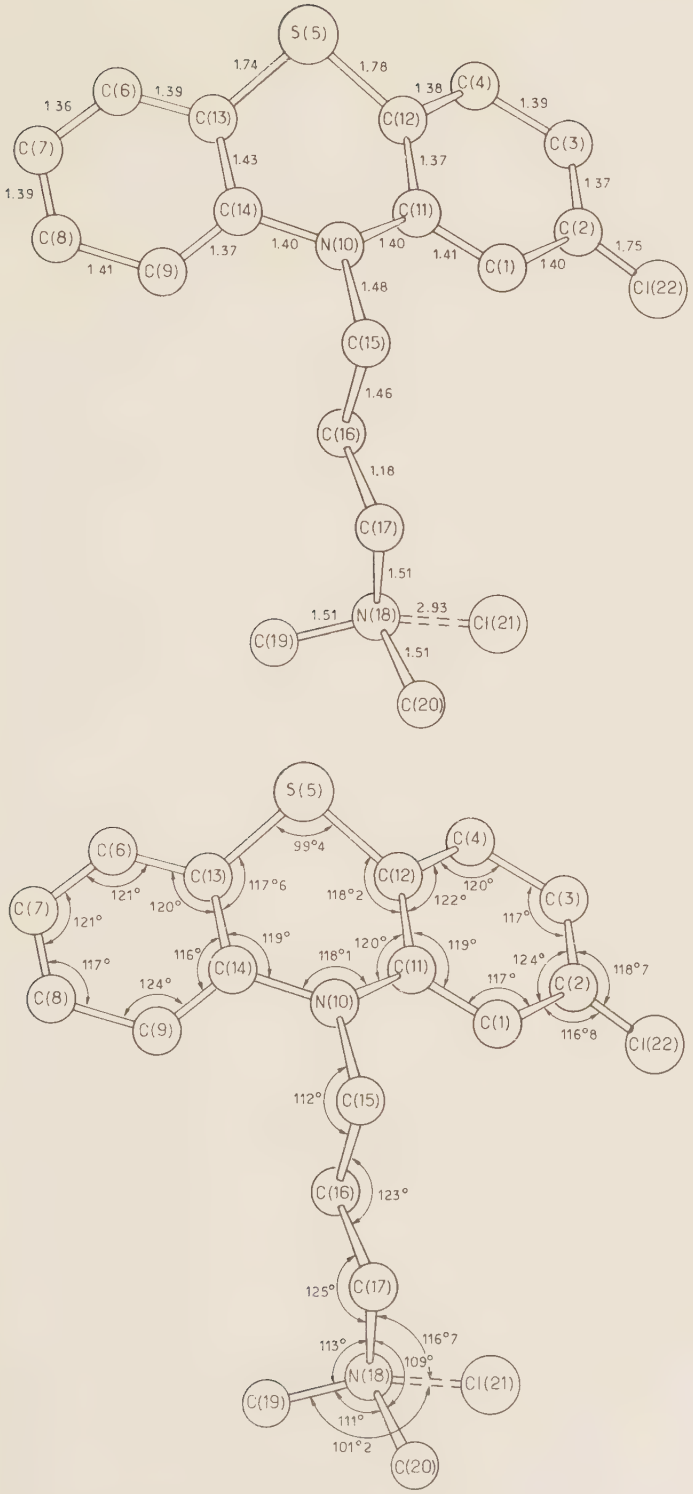



FIGURE 3-9-6 : Distances et angles de liaison

0,012 Å de sorte que ces écarts sont pratiquement sans signification. Il n'en est pas de même pour S(5) et N(10) qui, comme prévu, sont en dehors des plans des cycles.

L'angle des plans des deux cycles est de 138,0°. C'est quasiment une constante de ce type de conformation.

Configuration de la chaîne amino-alkyle

L'imprécision sur la position de C(16) et C(17) ne permet pas de calculer correctement la rotation du premier maillon de la chaîne, par rapport au plan S(5)-N(10)-C(15). Dans toutes les autres structures, nous trouvons des valeurs comprises entre 31° et 38° : nous obtenons ici 27°, mais cette valeur n'a pas grande signification dans l'absolu. Tout au plus, elle nous permet d'affirmer que le Chlorhydrate de Largactil possède la conformation classique des composés ayant un angle des cycles autour de 138°, et une rotation du premier chaînon voisine de 30°-35°.

L'azote terminal $N^+(18)$ a une configuration tétraédrique $sp^3$.

La distance $N^+(18)$-$Cl^-(21)$ = 2,93 Å est normale ; analogue à celle mise en évidence dans le Chlorhydrate de Prométhazine (2,96 Å), mais plus courte que dans les Chlorhydrates de Diéthazine et d'Isothazine (3,07 et 3,02 Å), les groupements éthyles encombrants limitant l'approche du chlore dans ces deux derniers cas.

Agitation thermique anisotrope et isotrope

| | $B(Å^2)$ | $\beta_{11}$ | $\beta_{22}$ | $\beta_{33}$ | $\beta_{23}$ | $\beta_{13}$ | $\beta_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 5,14 | 0,0532 | 0,0017 | 0,0077 | -0,0008 | -0,0051 | 0,0003 |
| C(2) | 4,81 | 0,0382 | 0,0019 | 0,0098 | -0,0021 | -0,0079 | 0,0031 |
| C(3) | 5,33 | 0,0426 | 0,0024 | 0,0103 | -0,0001 | 0,0026 | 0,0053 |
| C(4) | 6,68 | 0,0391 | 0,0022 | 0,0145 | 0,0013 | -0,0018 | -0,0019 |
| S(5) | 6,38 | 0,0366 | 0,0028 | 0,0152 | 0,0018 | -0,0153 | -0,0017 |
| C(6) | 5,89 | 0,0667 | 0,0018 | 0,0117 | -0,0018 | -0,0242 | 0,0044 |
| C(7) | 7,02 | 0,0939 | 0,0027 | 0,0096 | 0,0003 | -0,0035 | 0,0139 |
| C(8) | 7,80 | 0,0580 | 0,0032 | 0,0140 | 0,0043 | 0,0003 | 0,0076 |
| C(9) | 6,04 | 0,0517 | 0,0028 | 0,0119 | 0,0018 | -0,0129 | 0,0020 |
| N(10) | 5,02 | 0,0456 | 0,0017 | 0,0105 | 0,0008 | -0,0102 | 0,0010 |
| C(11) | 4,25 | 0,0416 | 0,0013 | 0,0096 | 0,0003 | 0,0038 | 0,0018 |
| C(12) | 4,93 | 0,0358 | 0,0019 | 0,0109 | 0,0019 | 0,0007 | 0,0013 |
| C(13) | 5,15 | 0,0553 | 0,0015 | 0,0102 | 0,0010 | -0,0120 | 0,0050 |
| C(14) | 4,49 | 0,0417 | 0,0016 | 0,0102 | 0,0009 | -0,0078 | 0,0042 |
| C(15) | 6,90 | 0,0793 | 0,0014 | 0,0147 | 0,0012 | -0,0165 | -0,0037 |
| C(16) | 9,80 | 0,2239 | 0,0017 | 0,0271 | -0,0033 | -0,1024 | 0,0154 |
| C(17) | 8,20 | 0,0971 | 0,0039 | 0,0221 | -0,0070 | -0,0597 | 0,0274 |
| N(18) | 5,90 | 0,0425 | 0,0025 | 0,0153 | 0,0013 | 0,0012 | 0,0015 |
| C(19) | 9,91 | 0,0868 | 0,0046 | 0,0192 | 0,0061 | 0,0369 | -0,0002 |
| C(20) | 7,67 | 0,0584 | 0,0028 | 0,0127 | -0,0020 | 0,0177 | 0,0014 |
| $Cl^-(21)$ | 7,34 | 0,0493 | 0,0050 | 0,0099 | -0,0020 | -0,0112 | 0,0115 |
| Cl(22) | 6,04 | 0,0628 | 0,0024 | 0,0105 | 0,0004 | -0,0145 | 0,0009 |

TABLEAU 3-9-IV : Angles de liaison

On remarque dans le tableau 3-9-IV, d'une part, l'agitation relativement plus importante des atomes situés aux "extrémités" du noyau phénothiazine et, d'autre part, la faible agitation de l'atome C(2) auquel est rattaché le chlore Cl(22). Ces phénomènes qui paraissent cohérents, tendent à prouver, qu'en dépit de la très médiocre qualité des mesures, l'agitation thermique conserve une relative signification.

On remarque également (Fig.3-9-7) l'agitation très anisotrope et manifestement non significative, des atomes C(16) et C(17) dont la position est mal définie.

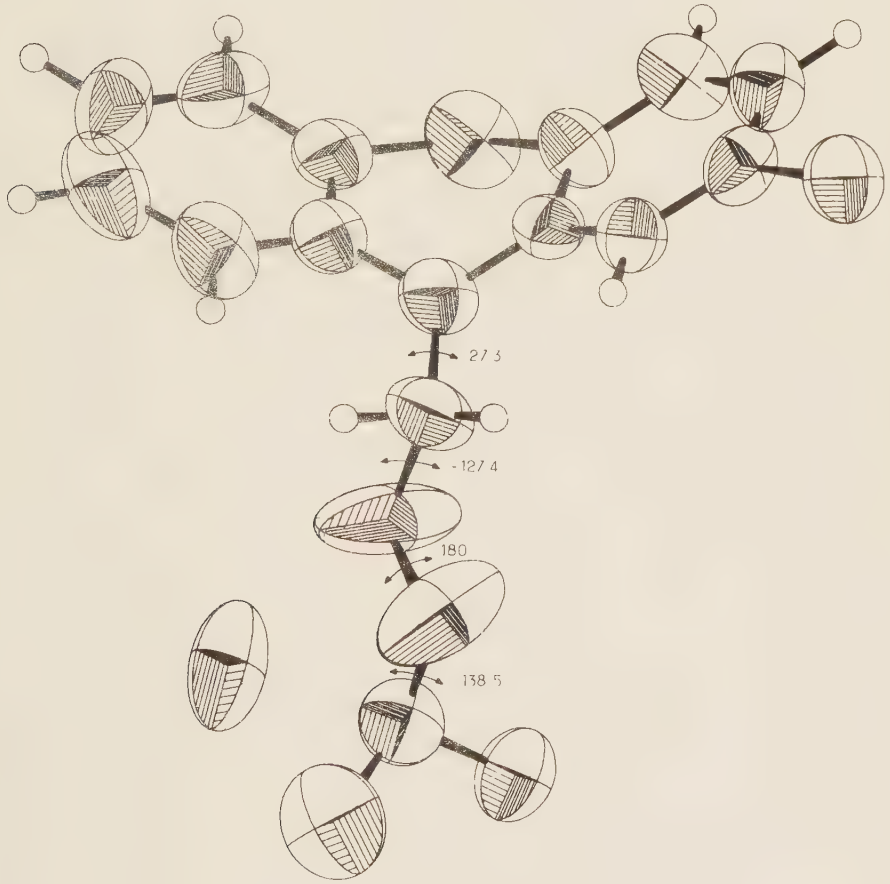



FIGURE 3-9-7 : Ellipsoïdes d'agitation thermique

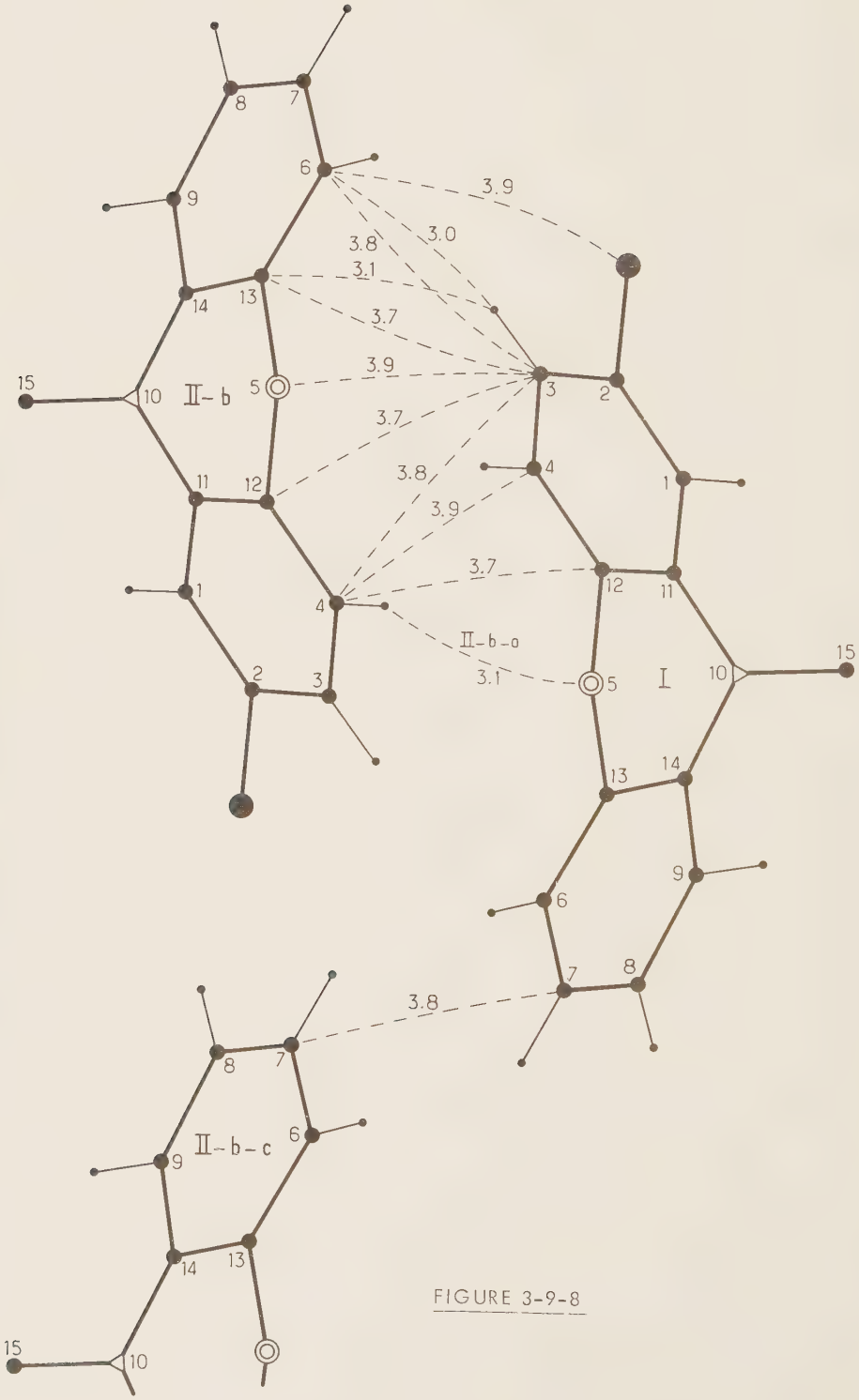



FIGURE 3-9-8

## 3-9-6 INTERACTIONS MOLECULAIRES - COHESION CRISTALLINE

N'ayant pu définir la position de certains atomes d'hydrogène, notamment ceux des groupements méthyles, il ne nous est pas possible de dresser un tableau complet des contacts interatomiques. Néanmoins les C méthyles sont dans des positions suffisamment caractéristiques pour qu'il ne subsiste aucun doute - même dans l'ignorance de la position de leurs hydrogènes - sur les "liaisons" qu'ils échangent.

Ce qui apparaît immédiatement c'est la relative faiblesse des contacts donc de la cohésion, dans deux demi-mailles adjacentes centrosymétriques suivant la direction $\vec{b}$ .

Toutefois, si les noyaux phénothiazine (Fig.3-9-8) sont toujours distants d'au moins la somme des rayons de Van der Waals des atomes, on relève des points d'approche assez nombreux :

| | | |
|---|---|---|
| C(3) | C(4, II-b) | = 3,8 Å |
| C(3) | S(5, II-b) | = 3,9 |
| C(3) | C(6, II-b) | = 3,8 |
| H(3) | C(6, II-b) | = 3,0 |
| C(3) | C(12, II-b) | = 3,7 |
| C(3) | C(13, II-b) | = 3,7 |
| H(3) | C(13, II-b) | = 3,1 |
| C(4) | C(4, II-b) | = 3,9 |
| C(4) | C(12, II-b) | = 3,7 |
| C(6) | Cl(22, II-b) | = 3,9 |

Ainsi que : S(5) - H(4, II-b-a) = 3,1

et : C(7) - C(7, II-b-c) = 3,8

Seuls les atomes C(4) homologues d'une part, et les atomes H(3) et C(6) d'autre part, sont véritablement en contact. Cela ne semble pas suffisant pour assurer une grande cohésion dans cette zone.

La fragilité des cristaux que nous avons constatée est probablement liée à cette solution de continuité dans les contacts cristallins.

L'organisation des molécules est en tous points semblable à celle mise en évidence par le Chlorhydrate de prométhazine (Phénergan). Les molécules sont disposées en feuillets : entre deux feuillets où les cycles sont vis-à-vis, la cohésion est sans doute assez faible.

Par contre, dans chaque demi-maille les molécules s'enchaînent d'une façon parfaitement définie. Les méthyles terminaux jouent, ici encore, un

rôle prédominant en relation avec les atomes $Cl^-$.

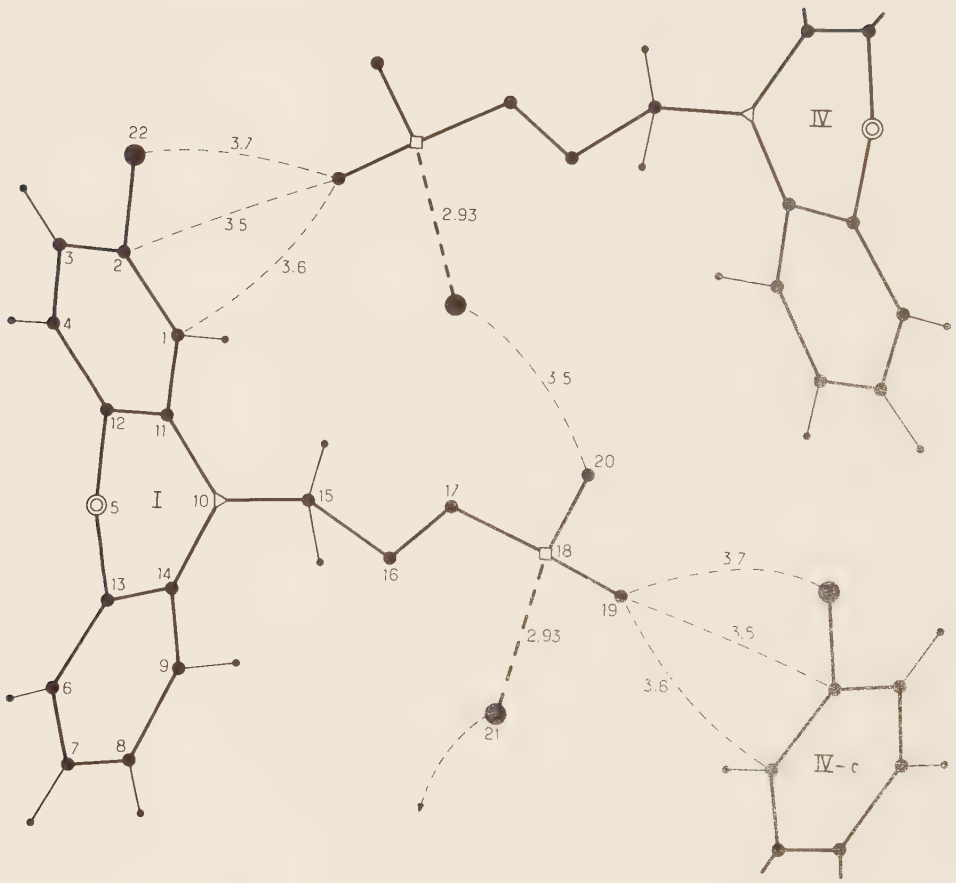



FIGURE 3-9-9

Entre ces feuillets ce sont les chaînes qui sont vis-à-vis, ainsi (Fig. 3-9-9) on note :

$$C(20) - Cl^- (21, IV) = 3,5 \text{ Å}$$

alors que l'autre méthyle C(19) est en contact avec l'extrêmité du cycle A de la molécule IV-c.

$$C(19)-Cl(22, IV-c) = 3,7 \text{ Å}$$
$$C(19)-C\ (2, IV-c) = 3,5$$
$$C(19)-C\ (1, IV-c) = 3,6$$

Les mêmes relations existant entre les atomes Cl(22), C(1) et C(2) de la molécule I avec le méthyle C(19) de la molécule IV et ainsi de suite, comme il apparaît sur la figure 3-9-9, les molécules s'enchaînent dans le plan $\vec{b}$ , $\vec{c}$, demi-maille par demi-maille.

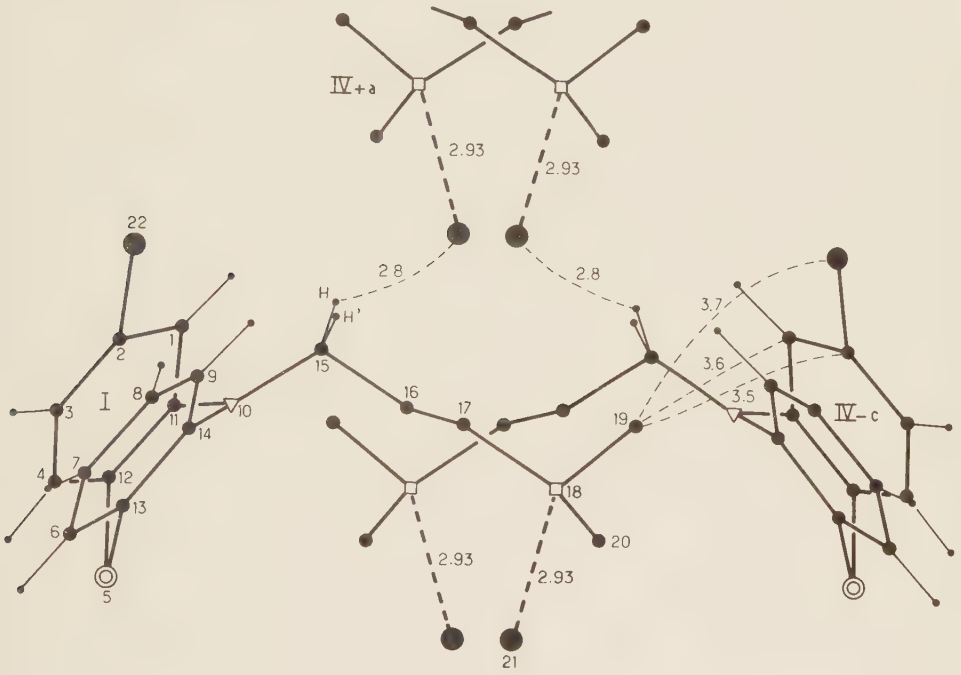



FIGURE 3-9-10

Dans la direction $\vec{a}$, c'est le méthylène C(15) qui, en relation avec les chlores $Cl^-$(21) assure une cohésion étroite; on relève en effet (Fig. 3-9-10) :

$$C(15) - Cl^- (21, IV+a) = 3,6 \text{ Å}$$

et surtout

$$H(15) - Cl^- (21, IV+a) = 2,8 \text{ Å}$$

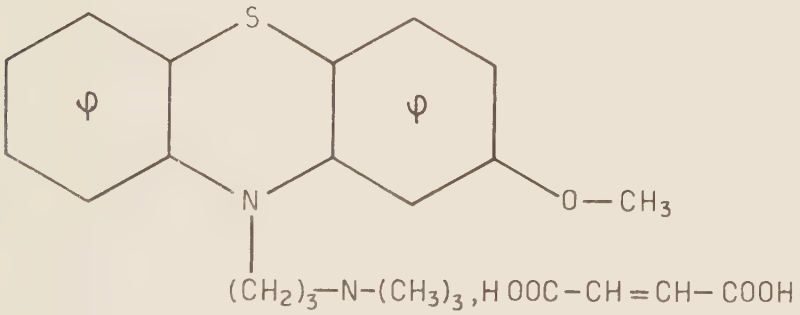
Bien que sa résolution soit mauvaise, cette structure confirme bien un fait que nous avions déjà remarqué à savoir que les méthyles terminaux "activés" par l'azote quaternaire $N^+(18)$ sont de véritables points d'attache de la molécule.

## 3-10 MALEATE DE METHOXYPROMAZINE

La méthoxypromazine est couramment appelée méthopromazine ou encore Mopazine, nom déposé par le fabriquant (4632 RP Rhône Poulenc). Du point de vue de la nomenclature chimique, il s'agit de la méthoxy-3 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine.

Nous l'avons étudiée sous la forme commerciale de maléate cristallisé.

Sa formule développée est :




Ce composé ne diffère du Largactil que par la substitution d'un groupement méthoxyle à l'atome de chlore en 2. Ses propriétés pharmacodynamiques sont très proches.

### 3-10-1 CRISTALLISATION

La cristallisation se fait assez simplement par évaporation lente du solvant à partir d'une solution dans le dichloro-1,2 éthane additionné d'une petite quantité de chlorobenzène. Les cristaux obtenus ont la forme de plaquettes orthorhombiques allongées suivant l'axe cristallographique |001| transparentes et incolores.

### 3-10-2 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

| | | |
|---|---|---|
| a = 19,24 ± 0,01 Å | Groupe spatial | Pbca |
| b = 20,24 ± 0,01 Å | Nombre de molé- | |
| c = 11,202 ± 0,007 Å | cules par maille : | Z = 8 |

Volume de la maille : 4362,3 $\mathring{A}^3$

Masse volumique mesurée : $\rho_m$ = 1,343 g/$cm^3$
Masse volumique calculée : $\rho_c$ = 1,339 g/$cm^3$

Appareillage utilisé pour la mesure des intensités diffractées : Diffractomètre automatique Siemens

Réflexions mesurées : 3563
Réflexions non nulles : 1831
Valeur finale du facteur d'accord : R = 0,064

Ces trois dernières informations appellent quelques commentaires. Tour d'abord nous avons dû limiter nos mesures à un angle de Bragg $\theta = 50°$, aucune réflexion n'étant mesurable au-delà.

| | x | y | z | | x | y | z |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 0,2646 | 0,0966 | 0,1047 | H(1) | 0,272 | 0,138 | 0,136 |
| C(2) | 0,3155 | 0,0721 | 0,0257 | H(3) | 0,337 | -0,003 | -0,086 |
| C(3) | 0,3052 | 0,0129 | -0,0320 | H(4) | 0,234 | -0,069 | -0,049 |
| C(4) | 0,2460 | -0,0225 | -0,0095 | H(6) | -0,009 | -0,060 | 0,120 |
| S(5) | 0,1290 | -0,0541 | 0,1109 | H(7) | -0,102 | 0,002 | 0,206 |
| C(6) | -0,0033 | -0,0162 | 0,1487 | H(8) | -0,071 | 0,109 | 0,292 |
| C(7) | -0,0548 | 0,0230 | 0,1921 | H(9) | 0,039 | 0,149 | 0,280 |
| C(8) | -0,0385 | 0,0827 | 0,2403 | H'(15) | 0,214 | 0,144 | 0,296 |
| C(9) | 0,0304 | 0,1038 | 0,2454 | H"(15) | 0,136 | 0,144 | 0,349 |
| N(10) | 0,1539 | 0,0846 | 0,2073 | H'(16) | 0,108 | 0,216 | 0,189 |
| C(11) | 0,2049 | 0,0615 | 0,1273 | H"(16) | 0,184 | 0,209 | 0,136 |
| C(12) | 0,1969 | 0,0003 | 0,0706 | H'(17) | 0,225 | 0,260 | 0,295 |
| C(13) | 0,0658 | 0,0033 | 0,1538 | H"(17) | 0,156 | 0,277 | 0,333 |
| C(14) | 0,0836 | 0,0645 | 0,2000 | H'(19) | 0,102 | 0,324 | 0,093 |
| C(15) | 0,1695 | 0,1457 | 0,2742 | H"(19) | 0,115 | 0,392 | 0,130 |
| C(16) | 0,1579 | 0,2091 | 0,2040 | H'"(19) | 0,081 | 0,353 | 0,246 |
| C(17) | 0,1804 | 0,2671 | 0,2761 | H'(20) | 0,210 | 0,420 | 0,236 |
| N(18) | 0,1820 | 0,3301 | 0,2067 | H"(20) | 0,256 | 0,372 | 0,302 |
| C(19) | 0,1110 | 0,3492 | 0,1630 | H'"(20) | 0,183 | 0,385 | 0,362 |
| C(20) | 0,2127 | 0,3839 | 0,2809 | H'(22) | 0,412 | 0,073 | -0,151 |
| O(21) | 0,3710 | 0,1128 | 0,0114 | H"(22) | 0,459 | 0,118 | -0,069 |
| C(22) | 0,4270 | 0,0907 | -0,0635 | H'"(22) | 0,435 | 0,048 | -0,030 |
| O(23) | 0,2616 | 0,3059 | 0,0147 | H(25) | 0,355 | 0,286 | -0,132 |
| C(24) | 0,3204 | 0,2880 | 0,0469 | H(26) | 0,467 | 0,273 | -0,113 |
| C(25) | 0,3731 | 0,2797 | -0,0478 | H(29) | 0,371 | 0,271 | 0,160 |
| C(26) | 0,4412 | 0,2709 | -0,0391 | | | | |
| C(27) | 0,4861 | 0,2637 | 0,0634 | | | | |
| O(28) | 0,5479 | 0,2545 | 0,0494 | | | | |
| O(29) | 0,4603 | 0,2667 | 0,1710 | | | | |
| O(30) | 0,3346 | 0,2756 | 0,1539 | | | | |

TABLEAU 3-10-I

En deçà de cette valeur, pratiquement une réflexion sur deux possède une intensité mesurable, peu ont une intensité forte. Ceci a entraîné quelques difficultés dans la résolution de la structure par les méthodes directes du fait de la relative rareté des facteurs normalisés importants.

### 3-10-3 PARAMETRES DE POSITION

Vingt cinq atomes d'hydrogène ont été localisés par analyse des sections de densité électronique . Seul, comme à l'habitude, l'atome d'hydrogène qui participe à la liaison entre l'anion et le cation phénothiazine n'a pu être localisé .

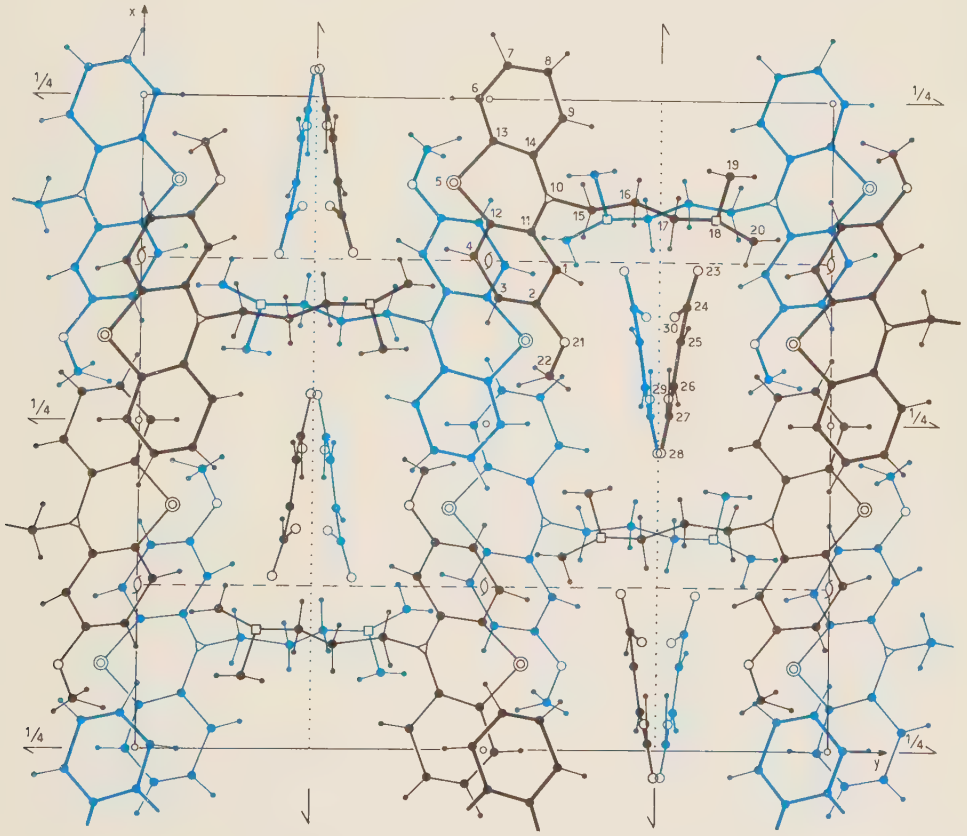



FIGURE 3-10-1 : Projection suivant |001|

Les figures 3-10-1 et 3-10-2 représentent les projections de la structure respectivement selon |001| et |100| .

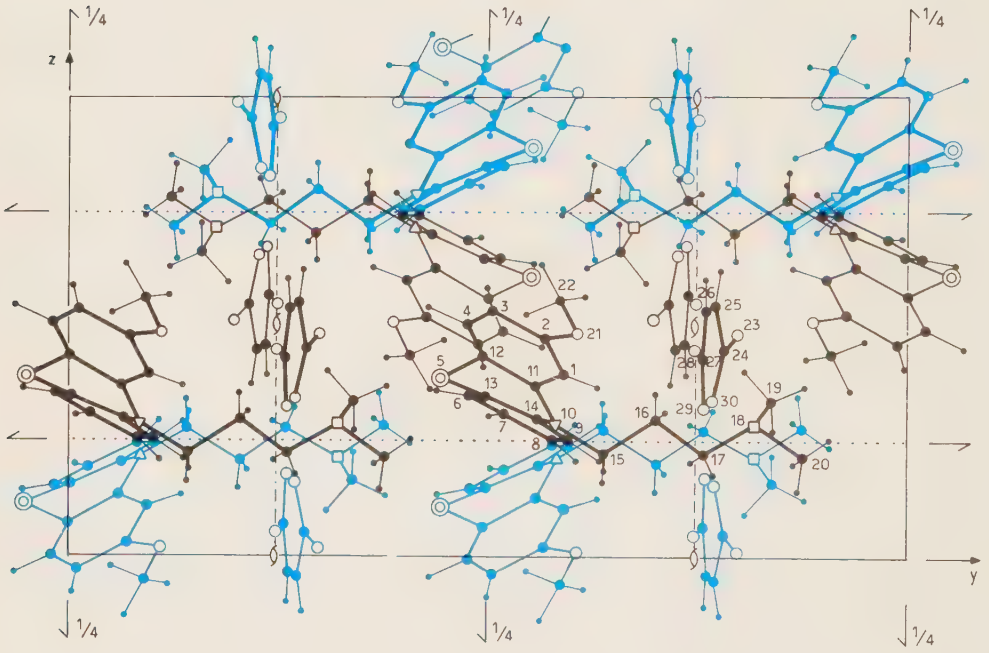



FIGURE 3-10-2 : Projection suivant |100|

## 3-10-4 CONFIGURATION MOLECULAIRE

La faible proportion des réflexions mesurables (donc mesurées avec précision) par rapport à celles dont l'intensité n'est pas identiquement nulle mais non mesurable, fait que les écarts-type sur les longueurs de liaison peuvent attendre 1/100 d'Å pour les atomes légers. Pour ces mêmes atomes, les écarts type sur les angles de liaison sont tous supérieurs à 0,5 degré.

Ecarts-type sur les longueurs et angles de liaison (Tableaux 3-10-II et 3-10-III)

| liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ | liaison | $\ell$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | 1,410 | 0,009 | 8,1 | N(10)-C(15) | 1,476 | 0,008 | 6,1 |
| C(2)-C(3) | 1,377 | 0,009 | 8,1 | C(15)-C(16) | 1,521 | 0,008 | 6,4 |
| C(3)-C(4) | 1,370 | 0,010 | 10,0 | C(16)-C(17) | 1,488 | 0,008 | 6,4 |
| C(4)-C(12) | 1,384 | 0,009 | 8,1 | C(17)-N(18) | 1,494 | 0,007 | 4,9 |
| C(12)-C(11) | 1,399 | 0,009 | 8,1 | N(18)-C(19) | 1,492 | 0,008 | 6,4 |
| C(11)-C(1) | 1,374 | 0,008 | 6,4 | N(18)-C(20) | 1,501 | 0,008 | 6,4 |
| C(6)-C(7) | 1,360 | 0,011 | 12,1 | C(2)-O(21) | 1,375 | 0,008 | 6,4 |
| C(7)-C(8) | 1,360 | 0,011 | 12,1 | O(21)-C(22) | 1,440 | 0,010 | 10,0 |
| C(8)-C(9) | 1,395 | 0,011 | 12,1 | | | | |
| C(9)-C(14) | 1,391 | 0,009 | 8,1 | C(24)-O(23) | 1,238 | 0,007 | 4,9 |
| C(14)-C(13) | 1,385 | 0,009 | 8,1 | C(24)-O(30) | 1,260 | 0,007 | 4,9 |
| C(13)-C(6) | 1,389 | 0,011 | 12,1 | C(24)-C(25) | 1,474 | 0,008 | 6,4 |
| | | | | C(25)-C(26) | 1,326 | 0,009 | 8,1 |
| S(5)-C(12) | 1,766 | 0,007 | 4,9 | C(26)-C(27) | 1,450 | 0,010 | 10,0 |
| S(5)-C(13) | 1,750 | 0,007 | 4,9 | C(27)-O(28) | 1,213 | 0,010 | 10,0 |
| N(10)-C(11) | 1,409 | 0,007 | 4,9 | C(27)-O(29) | 1,300 | 0,009 | 8,1 |
| N(10)-C(14) | 1,416 | 0,008 | 6,4 | | | | |
| | | | | N(18)-O(23) | 2,686 | 0,006 | 3,6 |

TABLEAU 3-10-II : Longueurs de liaison

| Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ | Angles | $\alpha$ | $\sigma$ | $\sigma^2.10^1$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2)-C(3) | 120,0 | 0,62 | 3,8 | N(10)-C(15)-C(16) | 114,5 | 0,51 | 2,6 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 119,3 | 0,66 | 4,4 | C(15)-C(16)-C(17) | 110,0 | 0,50 | 2,5 |
| C(3)-C(4)-C(12) | 120,9 | 0,67 | 4,5 | C(16)-C(17)-N(18) | 113,4 | 0,48 | 2,3 |
| C(4)-C(12)-C(11) | 120,9 | 0,62 | 3,8 | C(17)-N(18)-C(19) | 111,8 | 0,47 | 2,2 |
| C(12)-C(11)-C(1) | 117,8 | 0,57 | 3,3 | C(17)-N(18)-C(20) | 109,9 | 0,48 | 2,3 |
| C(11)-C(1)-C(2) | 121,0 | 0,58 | 3,4 | | | | |
| | | | | O(23)-C(24)-O(30) | 122,1 | 0,56 | 3,1 |
| C(9)-C(8)-C(7) | 120,5 | 0,75 | 5,6 | O(23)-C(24)-C(25) | 117,1 | 0,54 | 2,9 |
| C(8)-C(7)-C(6) | 119,5 | 0,79 | 6,2 | C(25)-C(24)-O(30) | 120,8 | 0,55 | 3,0 |
| C(7)-C(6)-C(13) | 121,1 | 0,76 | 5,8 | C(24)-C(25)-C(26) | 130,0 | 0,61 | 3,7 |
| C(6)-C(13)-C(14) | 120,5 | 0,67 | 4,5 | C(25)-C(26)-C(27) | 131,4 | 0,65 | 4,2 |
| C(13)-C(14)-C(9) | 117,8 | 0,62 | 3,8 | C(26)-C(27)-O(28) | 119,5 | 0,71 | 5,0 |
| C(14)-C(9)-C(8) | 120,6 | 0,68 | 4,6 | O(28)-C(27)-O(29) | 120,4 | 0,72 | 5,2 |
| | | | | O(29)-C(27)-C(26) | 120,1 | 0,65 | 4,2 |
| C(12)-S(5)-C(13) | 99,8 | 0,33 | 1,1 | | | | |
| C(11)-N(10)-C(14) | 122,3 | 0,51 | 2,6 | | | | |
| S(5)-C(12)-C(11) | 121,2 | 0,50 | 2,5 | | | | |
| S(5)-C(13)-C(14) | 121,7 | 0,53 | 2,8 | | | | |
| N(10)-C(11)-C(12) | 120,3 | 0,55 | 3,0 | | | | |
| N(10)-C(14)-C(13) | 120,9 | 0,58 | 3,4 | | | | |
| C(14)-N(10)-C(15) | 117,6 | 0,49 | 2,4 | | | | |
| C(11)-N(10)-C(15) | 117,4 | 0,49 | 2,4 | | | | |

TABLEAU 3-10-III : Angles de liaison

Agitation thermique anisotrope et isotrope

Une agitation thermique anisotrope ellipsoïdale a été calculée et affinée pour tous les atomes autres que l'hydrogène. Pour ces derniers, nous avons affiné une agitation thermique isotrope, moyenne $B_M = 1,7$ Å$^2$, qui n'a pas de signification physique, mais permet de tenir compte globalement de l'interaction entre l'agitation thermique et le facteur d'échelle (*).

| | B(Å$^2$) | $\beta_{11}$ | $\beta_{22}$ | $\beta_{33}$ | $\beta_{23}$ | $\beta_{13}$ | $\beta_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C(1) | 4,03 | 0,0033 | 0,0022 | 0,0083 | 0,0008 | -0,0008 | -0,0010 |
| C(2) | 4,27 | 0,0033 | 0,0028 | 0,0076 | 0,0015 | -0,0007 | 0,0002 |
| C(3) | 4,69 | 0,0043 | 0,0026 | 0,0094 | 0,0019 | 0,0015 | -0,0012 |
| C(4) | 4,72 | 0,0053 | 0,0023 | 0,0086 | 0,0013 | -0,0003 | -0,0010 |
| S(5) | 5,22 | 0,0048 | 0,0020 | 0,0135 | -0,0007 | 0,0001 | -0,0007 |
| C(6) | 6,62 | 0,0047 | 0,0032 | 0,0146 | -0,0021 | -0,0011 | 0,0003 |
| C(7) | 5,92 | 0,0032 | 0,0043 | 0,0165 | -0,0018 | 0,0006 | 0,0028 |
| C(8) | 5,85 | 0,0033 | 0,0044 | 0,0140 | 0,0002 | 0,0034 | 0,0035 |
| C(9) | 4,96 | 0,0035 | 0,0029 | 0,0129 | -0,0001 | 0,0033 | 0,0012 |
| N(10) | 3,75 | 0,0032 | 0,0023 | 0,0071 | 0,0002 | -0,0001 | -0,0006 |
| C(11) | 3,39 | 0,0033 | 0,0019 | 0,0056 | 0,0006 | -0,0007 | 0,0007 |
| C(12) | 4,38 | 0,0038 | 0,0022 | 0,0087 | 0,0005 | -0,0009 | 0,0006 |
| C(13) | 4,63 | 0,0036 | 0,0025 | 0,0096 | -0,0003 | -0,0004 | 0,0011 |
| C(14) | 4,13 | 0,0033 | 0,0025 | 0,0071 | -0,0001 | 0,0002 | 0,0004 |
| C(15) | 3,56 | 0,0025 | 0,0022 | 0,0086 | 0,0007 | -0,0005 | -0,0012 |
| C(16) | 3,31 | 0,0028 | 0,0020 | 0,0075 | 0,0002 | 0,0005 | -0,0005 |
| C(17) | 3,34 | 0,0022 | 0,0024 | 0,0075 | 0,0008 | -0,0001 | -0,0009 |
| N(18) | 3,25 | 0,0022 | 0,0020 | 0,0088 | 0,0004 | -0,0015 | -0,0011 |
| C(19) | 4,66 | 0,0031 | 0,0030 | 0,0115 | 0,0015 | -0,0013 | -0,0010 |
| C(20) | 5,38 | 0,0036 | 0,0031 | 0,0113 | -0,0009 | -0,0011 | -0,0005 |
| C(21) | 5,54 | 0,0034 | 0,0041 | 0,0118 | -0,0003 | 0,0024 | -0,0029 |
| C(22) | 6,97 | 0,0045 | 0,0050 | 0,0176 | -0,0013 | 0,0068 | -0,0051 |
| O(23) | 4,12 | 0,0022 | 0,0037 | 0,0078 | 0,0004 | -0,0001 | 0,0000 |
| C(24) | 3,17 | 0,0026 | 0,0025 | 0,0050 | -0,0002 | -0,0002 | 0,0008 |
| C(25) | 3,75 | 0,0028 | 0,0036 | 0,0048 | 0,0001 | 0,0006 | -0,0002 |
| C(26) | 3,62 | 0,0024 | 0,0042 | 0,0058 | 0,0004 | 0,0007 | -0,0001 |
| C(27) | 5,44 | 0,0023 | 0,0066 | 0,0073 | 0,0014 | -0,0005 | -0,0020 |
| O(28) | 8,46 | 0,0024 | 0,0130 | 0,0110 | 0,0028 | -0,0013 | -0,0034 |
| O(29) | 6,24 | 0,0030 | 0,0075 | 0,0073 | 0,0019 | -0,0016 | 0,0004 |
| O(30) | 4,48 | 0,0024 | 0,0044 | 0,0075 | 0,0013 | 0,0014 | 0,0016 |

TABLEAU 3-10-IV : Paramètres d'agitation thermique

(*) Le facteur d'échelle k est une constante par laquelle il faut multiplier les facteurs de structure mesurés pour les ramener à l'échelle absolue des facteurs de structure calculés.

Dans les noyaux phénothiazine rencontrés jusqu'à présent, qui ne comportaient aucun substituant en dehors de la position 10, on pouvait constater que les atomes C(2), C(3),C(4) et C(6), C(7), C(8) les plus libres étaient les plus agités. La substitution du groupement méthoxyle en 2 rend plus difficile le mouvement des atomes C(2), C(3), C(4) : ceci apparaît clairement sur le tableau 3-10-IV. S'il est assez délicat de comparer entre eux des coefficients d'agitation thermique anisotrope, le coefficient isotrope témoigne assez bien de ces différences. La dissymétrie entre les agitations des deux cycles est nette, à tel point que l'atome de Soufre S(5) est ici plus agité que les atomes de carbone du cycle A.

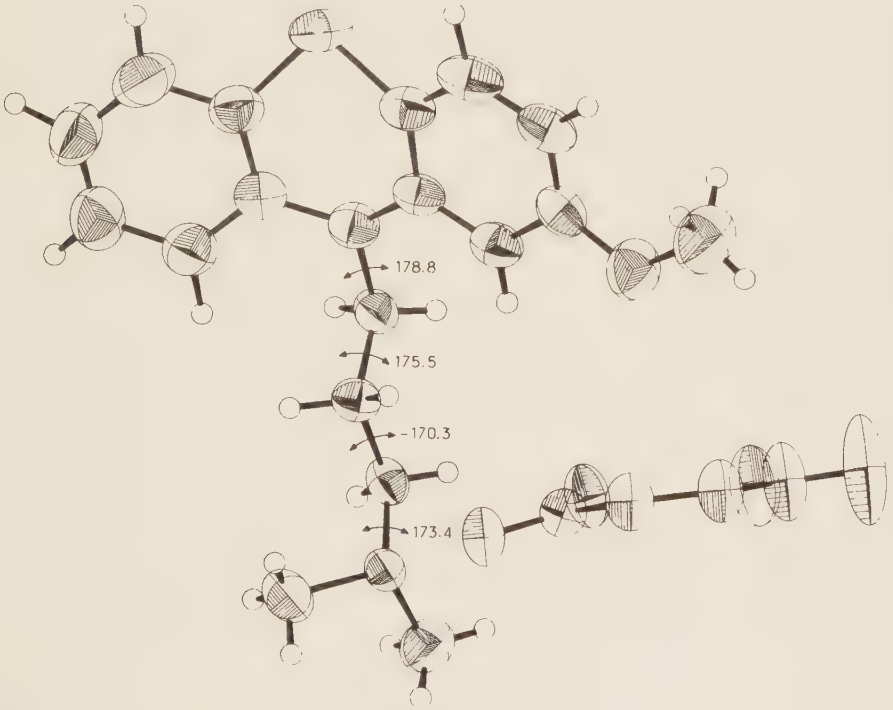



FIGURE 3-10-3 : Ellipsoïdes d'agitation thermique

Configuration du noyau phénothiazine

Dans les deux cycles benzéniques, les distances entre carbones diffèrent assez sensiblement de la valeur moyenne du cycle théorique 1,39 Å (Fig.3-10-4). Toutefois, et compte tenu des écarts type, aucune de ces anomalies ne semble significative, avec un seuil d'évènement fortuit de 1%. En remontant ce seuil à 5% les distances telles que C(1)-C(2), C(3)-C(4) d'une part, C(6)-C(7), C(7)-C(8) d'autre part, diffèrent de 1,39 Å.

Les plans moyens de chacun des cycles A et B (Fig.3-10-4), par rapport au référentiel orthonormé x y z sont :

Cycle A :

$$0{,}459\,x - 0{,}467\,y + 0{,}756\,z - 2{,}31 = 0 \qquad X^2 = 10{,}28$$

Cycle B :

$$0{,}102\,x - 0{,}422\,y + 0{,}901\,z - 1{,}642 = 0 \qquad X^2 = 7{,}86$$

Les valeurs de $X^2$ donnent une probabilité respectivement de 90% et 95% pour que le calcul du plan moyen ait une signification.

Les écarts des atomes des deux plans à leur plan moyen sont :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(1) | -0,002 Å | C(6) | -0,007 Å |
| C(2) | 0,010 | C(7) | -0,001 |
| C(3) | -0,004 | C(8) | 0,000 |
| C(4) | -0,008 | C(9) | 0,005 |
| C(11) | -0,009 | C(13) | 0,014 |
| C(12) | 0,014 | C(14) | -0,011 |
| S(5) | 0,277 | S(5) | 0,191 |
| N(10) | 0,002 | N(10) | 0,026 |

Nous constatons que l'atome N(10) ne s'écarte que très peu des plans des cycles A et B tandis que l'atome S(5) est placé nettement en dehors.

L'angle des deux plans est 157,7°, cette conformation particulière, sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir, explique les écarts importants de l'atome de Soufre aux deux plans moyens. En effet, les liaisons S-C à 1,76 Å ont d'autant plus tendance à rejeter l'atome de Soufre S(5) au delà des plans des cycles que l'angle de ceux-ci tend vers 180°. Corrélativement, nous avons mis en évidence un angle C-S-C de 99,5° (Fig. 3-10-4) significativement supérieur à celui habituellement rencontré.

La somme des angles de valence de l'atome d'azote N(10) est de 356,7° donc cet atome est dans un état d'hybridation très proche de $sp^2$.

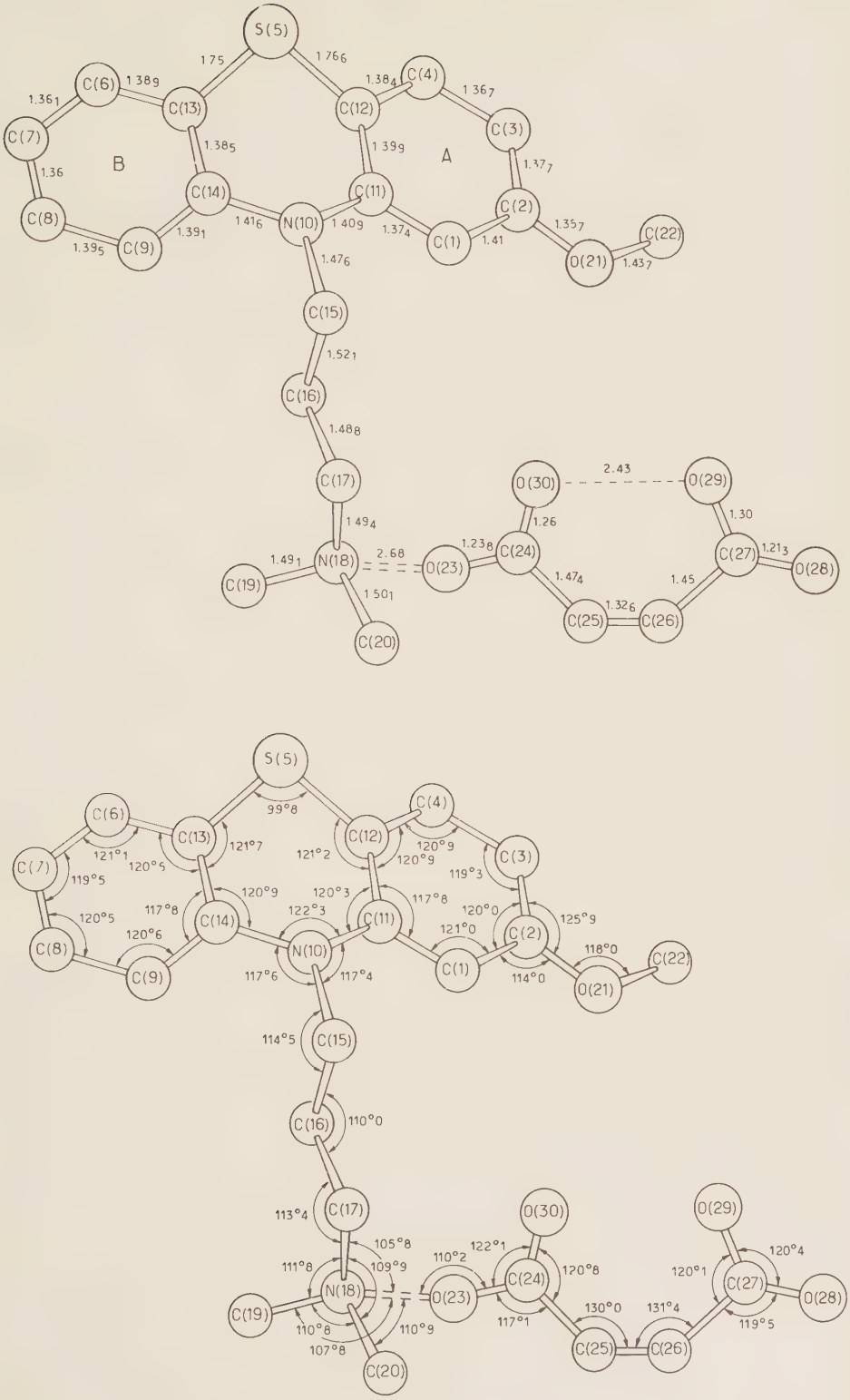



FIGURE 3-10-4 : Distances et angles interatomiques

Groupement $O-CH_3$

Les liaisons C-O dans le groupe méthoxyle sont différentes : la plus courte (1,36 Å) lie l'atome O(21) au cycle résonnant, la plus longue (1,44 Å) lie cet atome au groupe méthyle. Ces valeurs sont comparables à celles du p-méthoxyindophénol : 1,36 Å et 1,48 Å (Romers et Hesper, 1966) et de l'α-5(2'chloro-éthoxy-o-quinone-2-oxyme) : 1,34 Å et 1,44 Å (Van Oijen et Romers, 1966).

L'angle C(1)-C(2)-O(21) valant 114° est inférieur à l'angle de valence du carbone dans l'hybridation $sp^2$, par contre l'angle C(2)-O(21)-C(22) à 118° est plus près de l'angle de valence de l'atome d'oxygène.

Le groupement $OCH_3$ est situé pratiquement dans le plan moyen du cycle A, puisque les atomes O(21) et C(22) ne s'en écartent que de -0,005 Å et + 0,059 Å respectivement.

La déformation du cycle benzénique de part et d'autre de l'atome C(2) (1,41 Å et 1,38 Å) n'est pas assez marquée pour être significative. Cependant, nous rappellerons que dans le p.méthoxyindophénol, on retrouve les mêmes longueurs de liaison, de même que dans deux autres composés ou la différence est nettement plus marquée :

- 1-4 diméthoxylbenzène (Thomas, H. et Goodwin, 1950) : liaisons 1,36 Å et 1,44 Å
- α-5 (2'chloroéthoxy-o-quinone-2-oxyme) citée ci-dessus ; liaisons 1,36 Å et 1,46 Å

Chaîne amino-alkyle

La molécule de Mopazine se distingue des autres molécules de la série non seulement par la valeur élevée du dièdre du noyau phénothiazine mais par la position de la chaine, position que nous appellerons "cis" par rapport à la concavité du noyau, alors que pour tous les autres dérivés elle est "trans". Cette disposition est remarquablement symétrique. Le plan S(5)-N(10)-C(15) est pratiquement confondu avec le bissecteur du dièdre du noyau ( $\phi = 1,2°$).

Comme on peut le constater sur la Fig. 3-10-4, l'azote N(18) a une configuration tétraédrique $sp^3$.

## 3-10-5 CONFORMATION DU MALEATE

L'acide maléique est fixé à l'azote N(18) au moyen d'un pont hydrogène avec l'atome O(23).

Nous avons comparé nos résultats à ceux de l'ion maléate (Darlow et Cochran, 1961) et de l'ion chloromaléate (Ellison 1965), ce dernier ayant été étudié

par diffraction des neutrons.

Nous trouvons entre les atomes O(29) et O(30) une distance de 2,43 Å ( $\sigma = 0,006$),comparable aux valeurs trouvées pour l'ion maléate (2,44 Å) et l'ion chloromaléate (2,41 Å).

Dans ces deux derniers composés, il apparaîssait un pic de densité électronique entre les deux atomes d'oxygène; ce pic semblait correspondre à la présence d'un atome d'hydrogène : l'ion maléate se referme sur lui-même par un pont hydrogène de manière à former un cycle.

Pour notre part, nous avons également mis en évidence, un excès de densité électronique entre les atomes O(29) et O(30). Mais la valeur de ce maximum ($< 0,3$ e/Å$^3$),à la limite de la densité d'erreur,ne permet pas de prétendre à une localisation exacte de l'atome d'hydrogène : la comparaison des deux liaisons C(24)-O(30) et C(27)-O(29) semble indiquer que cet hydrogène est lié à l'oxygène O(29),ce qui conduit à imaginer pour l'ion maléate la configuration de la figure 3-10-5.

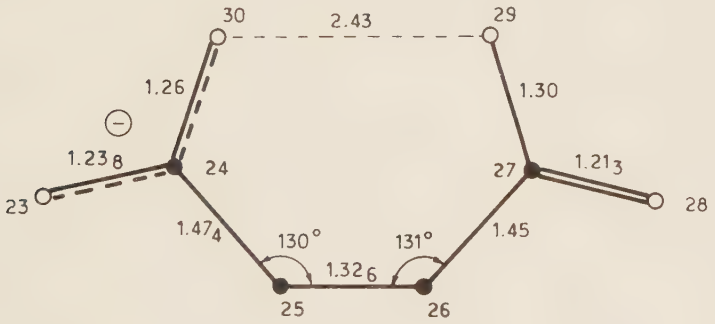



FIGURE 3-10-5 : Conformation de l'ion maléate

Remarquons également la déformation des angles C(24)-C(25)-C(26) et C(25)-C(26)-C(27) (environ 130°), dûe à l'incompressibilité de la liaison O(29)-O(30).

La présence de la double liaison C(25)= C(26) fait que le groupe éthylénique est pratiquement plan.
L'équation du plan moyen est :

$$0,150\,x + 0,989\,y + 0,001\,z - 6.682 = 0 \qquad X^2 = 6,7$$

Les distances des atomes du groupement maléate à ce plan sont :

| | | | |
|---|---|---|---|
| C(24) | 0,004 | O(23) | 0,260 |
| C(25) | -0,010 | O(30) | -0,200 |
| C(26) | 0,011 | O(28) | -0,010 |
| C(27) | -0,005 | O(29) | -0,018 |

On constate pour le groupe $COO^-$ ionisé une déviation importante des atomes d'oxygène par rapport au plan moyen; ceci correspond à une rotation de 12,5° autour de la liaison C(25)-C(24).

## 3-10-6 INTERACTIONS MOLECULAIRES - COHESION CRISTALLINE

La compacité de cette structure complexe est aussi élevée que celle du naphtalène (c = 0,70). Le point de fusion a une valeur normale F= 165°C. Une étude systématique des proximités atomiques nous permet de mettre assez nettement en évidence deux directions d'enchaînement des molécules : parallèlement à |001| et à |100|.

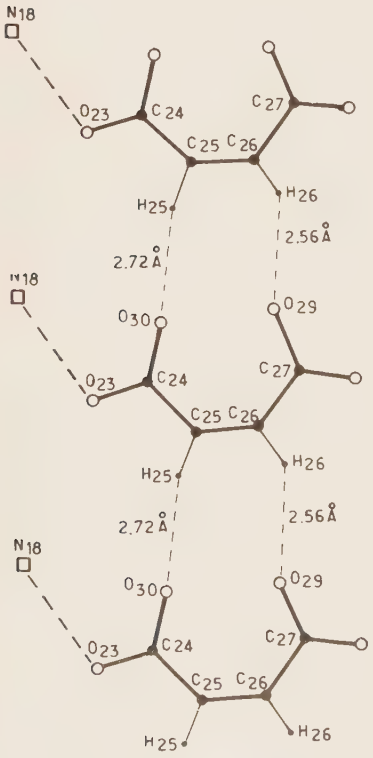



FIGURE 3-10-6

Enchainements parallèles à |001|

Le motif cristallin est constitué d'une molécule de Mopazine-base associée à un anion maléate par une liaison $C\text{-}O^-\ldots H\ldots N^+$ Mais d'autre part, nous observons des contacts entre les ions maléates superposés par l'intermédiaire des atomes O(29) et O(30) et des deux hydrogènes éthyléniques. (Fig. 3-10-6).

Dans la même direction les groupements méthoxyles, par l'intermédiaire des hydrogènes terminaux, assurent deux"contacts" en direction de l'atome de soufre et du carbone C(13) adjacent puisqu'on note :

S(5) - H(22) = 2,80 Å

C(13) - H(22) = 2,70 Å (Fig.3-10-7)

alors que la somme des rayons de Van der Waals est d'environ 3 Å.

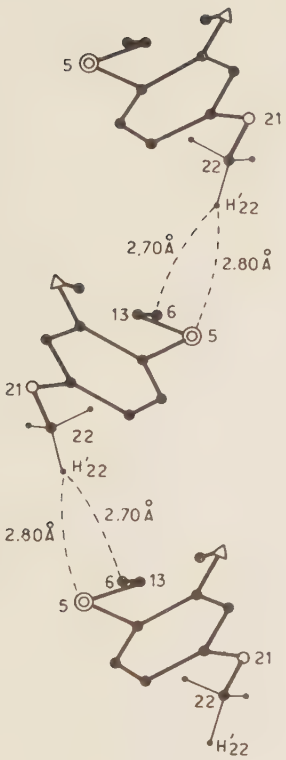



FIGURE 3-10-7

Enfin, entre carbonescycliques appartenant à deux molécules homologues par rapport à un centre, on note une valeur C(6)-C(6) = 3,40 Å proche de la distance graphitique 3,35 Å. La superposition n'est toutefois que très approchée (Fig. 3-10-8).

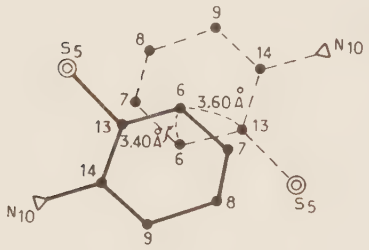



FIGURE 3-10-8

Enchaînements parallèles à |100|

L'enchaînement principal est de nouveau réalisé au moyen des anions maléates.

On constate sur la figure 3-10-9 que cet anion est en contact avec deux molécules par les atomes O(23) et O(28):

$$O(28) - H'(19) = 2,48 \text{ Å}$$
$$O(23) - H'(17) = 2,49 \text{ Å}$$

Par ailleurs, on note une distance O(28)-H"(17) à 2,50 Å qui fait le pendant à la liaison hydrogène $O(23)-H\ldots{}^{+}N(18)$.
Il apparaît donc que l'oxygène O(23), donneur d'électrons dans cette dernière liaison, jouerait le même rôle dans la liaison O(23)...H'(17)-C(17), et que l'oxygène O(28) jouerait un rôle similaire dans les "liaisons" O(28)...H'(19)-C(19) et O(28)...H"(17)-C(17).

Comme nous l'avons remarqué à propos d'autres structures de phénothiazines, et en particulier le Multergan, tout se passe comme si une

partie de la charge positive de l'azote $N^{+}(18)$ était passée sur les méthyles terminaux. Mais de même, une partie de cette charge semble se retrouver sur le carbone C(17) également en α de l'azote $N^{+}(18)$. Ce phénomène a fréquemment était mis en évidence par Y. Barrans (1971).

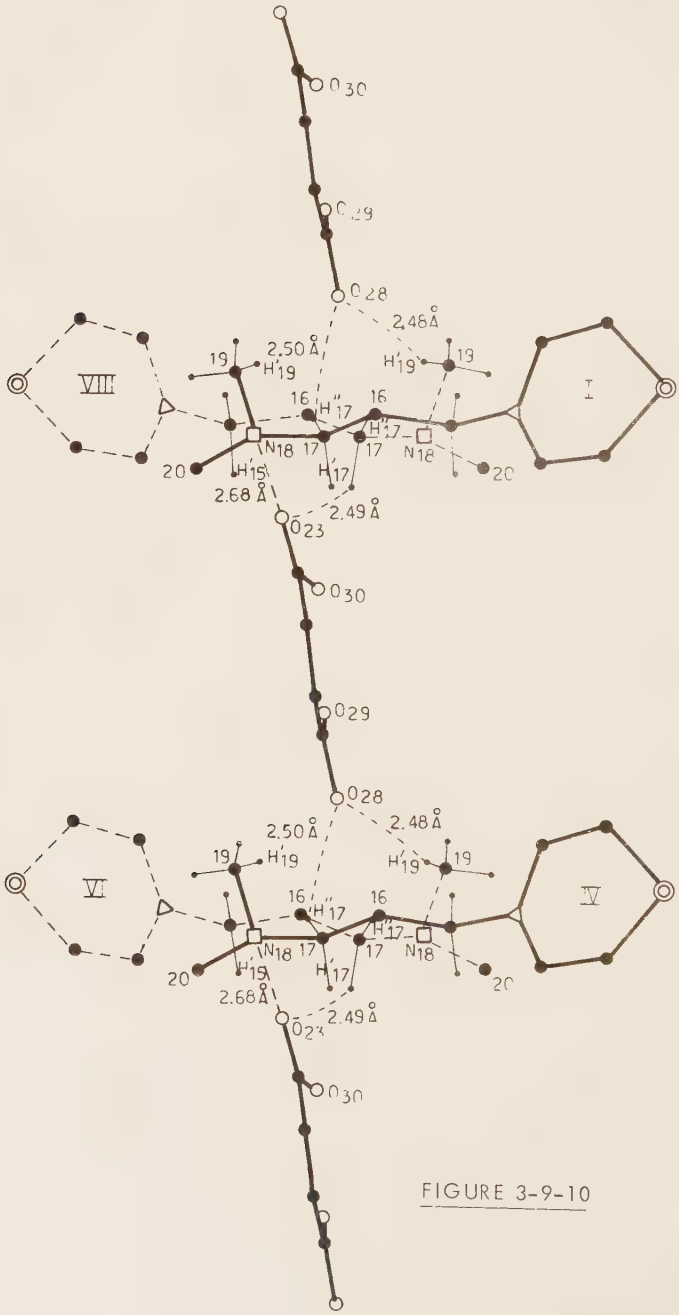



FIGURE 3-9-10

# CHAPITRE 4

## STRUCTURES MOLECULAIRES COMPAREES

## 4-1 VALEURS MOYENNES

En entreprenant ce travail, nous nous étions donné pour tâche de préciser la stéréochimie du noyau phénothiazine au sujet duquel la majorité des chercheurs proposait un schéma plan. Depuis,la détermination de la structure de la phénothiazine (non substituée) (Bell et col 1968), antérieure à nos premiers résultats publiés, a apporté des précisions à ce sujet.

Nous pensions aussi pouvoir mettre en évidence des différences de conformation de la chaîne amino alkyle en fonction de l'environnement cristallin. Disons d'ores et déjà, qu'en ce qui concerne le second point la conformation stérique de la chaîne est remarquablement stable et en parfait accord avec les calculs théoriques d'énergie de conformation réalisés par la méthode P.C.I.L.O.

La molécule paraît constituée de deux corps rigides articulés sur N(10). Nous savons que la méthoxypromazine présente un type d'articulation différent des huit autres molécules dont la structure est connue à ce jour.

Il nous a paru légitime de calculer, pour les paramètres essentiels,une valeur moyenne afin d'essayer de dégager le squelette type du neuroleptique phénothiazine.

Ces valeurs sont reportées dans le tableau 4-1-I.

Les moyennes sont pondérées en fonction de la précision estimée des mesures (paragraphe 3-3-4). Ainsi, si les valeurs expérimentales sont $a_1$, $a_2 \ldots a_n$ pour un même paramètre (distance interatomique par exemple) avec

pour écarts-type respectifs $\sigma_1$, $\sigma_2 \cdots \sigma_n$, la valeur moyenne adoptée sera la moyenne pondérée :

$$\overline{a} = \frac{\sum_{i=1}^{n} \frac{1}{\sigma_i^2} a_i}{\sum_{i=1}^{n} \frac{1}{\sigma_i^2}}$$

l'écart-type correspondant sera :

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^{n} \frac{1}{\sigma_i^2}}}$$

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C(1)-C(2) | C(2)-C(3) | C(3)-C(4) | C(4)-C(5) | C(12)-C(11) | C(11)-C(1) |
| $1,38_9$ | $1,38_2$ | $1,37_8$ | $1,38_0$ | $1,39_6$ | $1,39_1$ |
| C(6)-C(7) | C(7)-C(8) | C(8)-C(9) | C(9)-C(14) | C(14)-C(13) | C(13)-C(6) |
| $1,38_5$ | $1,38_0$ | $1,39_1$ | $1,38_6$ | $1,39_6$ | $1,39_0$ |
| S(5)-C(12) | S(5)-C(13) | N(10)-C(11) | N(10)-C(14) | N(10)-C(15) | C(15)-C(16) |
| $1,76_6$ | $1,76_4$ | $1,41_4$ | $1,41_6$ | $1,46_8$ | $1,52_3$ |
| C(16)-C(17) | C(16)-N(17) | C(17)-N(18) | $N-CH_3$ | $N-CH_2$ | $CH_2-CH_3$ |
| $1,51_2$ | $1,51_5$ | $1,49_4$ | $1,48_8$ | $1,50_3$ | $1,50_1$ |

Les écarts-type sur les valeurs moyennes sont $\sigma = 0,003$ Å pour la liaison C-C et $\sigma = 0,002$ Å pour les liaisons C-S et C-N.

TABLEAU 4-1-I

Pour établir nos résultats, nous disposons des informations fournies par onze structures déterminées à ce jour.

- la chlorpromazine base (J.J.Mc Dowell, 1969)
- la thiéthylperazine base (J.J.Mc Dowell, 1970)
- les sept structures présentées au chapitre 3

et d'autre part, un certain nombre de valeurs moyennes des principaux paramètres de la molécule de phénothiazine dues à Bell et coll (1968) et Fritchie (1968).

## 4-2 LE NOYAU PHENOTHIAZINE

Le noyau est constitué de deux noyaux résonnants réunis par un atome de soufre hybridé $sp^3$ et un atome d'azote hybridé $sp^2$.

Les molécules ainsi formées de deux noyaux $\phi$ unis par deux atomes, généralement autres que le carbone, peuvent être classées en trois groupes :

a) - molécules planes, les deux cycles résonnants étant réunis par deux atomes d'hybridation trigonale plane ($sp^2$).

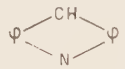
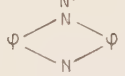
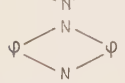
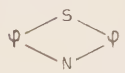
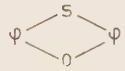
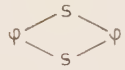
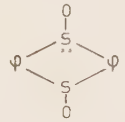
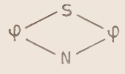
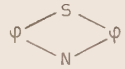
b) - molécules pliées, les deux cycles réunis par deux atomes hybridés tétraédriquement ($sp^3$)

c) - molécules pliées, les deux cycles réunis par deux atomes d'hybridation différente $sp^2$ et $sp^3$.

Hosoya (1963) avait réalisé un premier travail de compilation concernant les types a) et b). Toutefois, parmi les travaux examinés, certains, assez anciens, ne correspondent pas à des déterminations de structures, mais à des hypothèses de conformation basées surtout sur la mesure des moments dipolaires ou encore la syncristallisation avec des composés de structure connue. (Cullinane et coll (1941), (Wood et coll (1941) ) .

L'état d'hybridation des atomes A et B qui assurent la liaison des deux cycles aura une influence, d'une part sur les longueurs et les angles de ces liaisons (selon la probabilité d'avoir des recouvrements d'orbitales) et d'autre part sur l'angle de pliage de la molécule.

Dans le tableau 4-2-I apparaîssent les angles de pliage correspondant à un certain nombre de molécules connues et analogues à la phénothiazine. Nous n'avons retenu que les publications récentes correspondant à des déterminations cristallographiques.

| Composé | Noyau central | A | B | $\widehat{A}$ | $\widehat{B}$ | angle de pliage $\phi$ | C - S | C - N | réf. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Acridine |  | C | N | 119,0 | 117,2 | 180° | - | 1,34 | a |
| Phénazine |  | N | N | 116,6 | 116,6 | 180° | - | $1,34_4$ | b |
| Diméthoxy-1,6 phénazine |  | N | N | 116,7 | 116,7 | 180° | - | $1,35_4$ | c |
| Phénothiazine |  | S | N | 99,6 | 121,5 | 153,3 ± 1° | 1,77 σ=0,005 | $1,40_6$ σ=0,007 | d |
| Phénothiazine (complexe) | " | S | N | 101 | 123 | 156 ± 2° | 1,76 | 1,39 | e |
| Phénoxthionine |  | S | O | 97,7 | 118 | 138 | 1,75 | $1,39_5$ | f |
| Thianthrène |  | S | S | 100,2 | 100,2 | 128°(x) | 1,776<br>1,770 | - | g |
| Dioxyde de β Thianthrène |  | S | S | 96,3 | 95,7 | 133,4 | $1,75_3$<br>$1,82_8$<br>$1,80_6$<br>1,72 | - | h |
| Dérives de la phénothiazine (xx) |  | S | N | 98,3 σ=0,10 | 117,8 σ=0,15 | 137,3 | $1,76_5$ σ=0,002 | $1,41_5$ σ=0,002 | i |
| Methoxypro-mazine |  | S | N | 99,8 σ=0,35 | 122,3 σ=0,50 | 157,7 | $1,75_8$ σ=0,007 | $1,41_4$ σ=0,008 | j |

(x) Cette valeur est peu sûre : à l'époque (1958) où ce résultat était publié, Hosoya (1958) indiquait également $\phi = 122°$ pour l'oxyde de β thianthrène. La structure déterminée par la suite (Hosoya 1966) donnant $\phi = 133,4°$ (cf. ci-dessus).

(xx) Les valeurs moyennes figurant sur cette ligne sont relatives à huit structures. En sont exclues la phénothiazine et la méthoxypromazine, citées par ailleurs, dont l'angle de pliage est différent.

Références : a - Phillips (1956)
b - Herbstein et Schmidt (1955)
c - Yaji, Higuchi, Shimada (1967)
d - Bell, Blount, Briscoe (1968)
e - Fritchie et Benes (1968)
f - Hosoya (1966)
g - Rowe et Post (1958)
h - Hosoya (1966 a)
i - présent mémoire
j - présent mémoire

TABLEAU 4-2-I

## 4-2-1 LES LIAISONS C-S

Il est important de remarquer que dans un composé comme la phénoxthionine le soufre et l'oxygène jouent des rôles différents et se trouvent manifestement dans des états d'hybridation différents, bien qu'appartenant tous deux au groupe VI de la classification et ayant de ce fait, dans l'état fondamental une configuration $(ns)^2\ (np)^4$.

Dans le dioxyde de β-thianthrène, la présence de l'atome d'oxygène lié au soufre permet de mettre en évidence, pour ce dernier, une hybridation voisine de $sp^3$ puisque les angles de valence sont 103,2° , 108,2°, 96,8° d'une part et 106,3°, 109,7° et 95,7° d'autre part.

Toutefois la valeur moyenne , aux environs de 96,3° pour l'angle $\widehat{C\text{-}S\text{-}C}$, indique une déformation importante.

Or, dans les dérivés de la phénothiazine, c'est une valeur à peine supérieure (98,3°) qui apparaît. Il n'est alors pas douteux que le soufre se trouve également dans un état d'hybridation voisin de $sp^3$.

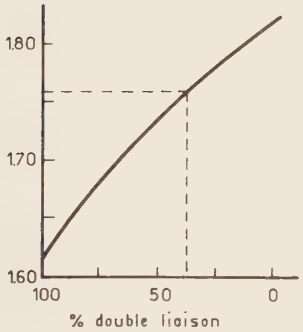
Du point de vue de sa longueur, la liaison S-C est remarquablement constante, la moyenne étant de 1,765 Å, ce qui dénote un raccourcissement marqué, et en tout cas significatif, par rapport à la simple liaison 1,81 Å, donnée par Pauling et confirmée par de nombreux travaux cristallographiques. Ainsi, dans une étude systématique des liaisons des atomes du groupe VI B, Abrahams (1956) indique 1,82 Å résultant de la moyenne de six structures; Cox et Jeffrey (1951) donnent 1,81 Å comme moyenne sur onze structures.

Dans le cas des liaisons Soufre-Carbone aromatique, outre les valeurs reportées dans le tableau 4-2-I, on trouve dans la littérature des résultats comparables aux nôtres (Tableau 4-2-II).

| | l | σ | Auteurs |
|---|---|---|---|
| $(C_6\ H_5\ SO_2)_2\ Se$ | 1,77 | 0,05 | Furberg et Oyum ,1954 |
| $(CH_3\ C_6\ H_4)_2\ S$ | 1,75 | 0,03 | Blackmore et Abrahams,1955 |
| $(C_6\ H_5)_2\ SO$ | 1,76 | 0,02 | Abrahams et Greenwille-Wells, 1956 |
| $(Cl\ C_6H_4)_2\ SO_2$ | $1,76_5$ | 0,009 | Sime et Abrahams, 1960 |

TABLEAU 4-2-II

Si on utilise le diagramme expérimental donné par Abrahams (1956) Fig. (4-2-1), la liaison S-C = 1,764 Å correspond approximativement à 37% de double liaison.




On peut tenter d'expliquer la diminution de l'angle de valence C-S-C, la contraction de la liaison S-C ainsi que le pliage de la molécule dans ce type de composé, en faisant intervenir un recouvrement du système π formé par les cycles résonnants avec les orbitales 3d du Soufre, ou, plus probablement, avec une orbitale hybride formée par une combinaison des orbitales dz et pz selon le schéma $sp^3 d^2$ ou $sp^3 d$.

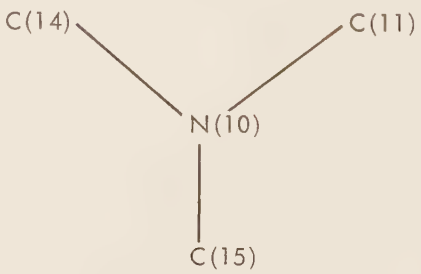
L'idée n'est pas nouvelle, Schomaker et Pauling (1939) avaient déjà émis l'hypothèse que le Soufre pouvait utiliser ses orbitales 3d, ceci permettant d'expliquer la conformation de certaines molécules telles que le thiophène.

FIGURE 4-2-1 : Pourcentage de double liaison C-S

En résumé, la liaison C-S est égale à 1,765 Å ( σ = 0,002), l'angle $Csp^2$ - S - $Csp^2$ vaut 98,3° . ( σ = 0,1).

## 4-2-2 LES LIAISONS C-N

L'azote N(10) est manifestement hybridé $sp^2$ puisque la moyenne des valeurs mesurées pour l'angle C(14)-N(10)-C(11) est 117,8°. Toutefois, nous avons toujours mis en évidence, pour chaque structure, un écart à la planéité de l'ensemble :




La somme des trois angles de valence autour de N(10) allant de 353,2° pour la diéthazine à 357,1° pour la chlorpromazine, ce qui correspond pour les trois va-

lences de l'azote,à une pyramide dont la hauteur varie de 0,22 à 0,10 Å.
En outre, le plan moyen de l'ensemble C(11)-C(14)-N(10)-C(15), fait avec un cycle adjacent, un angle moyen de 32°.

Le tableau 4-2-I fait apparaître, dans le cas de molécules planes, des longueurs C-N de l'ordre de 1,34 - 1,35 Å, résultats auxquels on peut ajouter ceux du tableau 4-2-III concernant des travaux récents.

| | l | σ | auteurs |
|---|---|---|---|
| asym α, β naphtazine | 1,34 | 0,016 | Bovio et Locchi 1965 |
| Mixine | 1,37 | 0,010 | Hanson 1968 |
| Iodinine | 1,37 | 0,005 | Hanson et Hulm 1969 |
| 7N oxyde - 1 chloro-benz [a] phénazine | 1,36 | 0,025 | Bovio et Locchi 1971 |
| Quinacrine | 1,36 | | Courseille et Busetta 1971 |

TABLEAU 4-2-III

Il ne fait pas de doute que dans le cas de molécules parfaitement planes, la conjugaison est maximum et le nuage π s'étend aux quatorze atomes du noyau (cas de la phénazine).

Par contre, dans le cas de molécules pliées (13 structures analysées dans le tableau 4-1-I) il apparaît une longueur de liaison de 1,415 Å; celle-ci paraît être typique de la liaison carbone cyclique azote trigonal (Trueblood et coll. 1961).

En résumé, la liaison C-N dans l'hétéocycle central est égale à 1,415 Å ( $\sigma = 0,002$), les trois liaisons de l'azote ne sont pas coplanaires, la moyenne pondérée des angles de valence est 117,8° ( $\sigma = 0,2°$). Il est possible qu'existe une conjugaison avec les deux systèmes π adjacents mais celle-ci n'est pas suffisante pour que l'azote soit dans un état d'hybridation $sp^2$ pur.

## 4-2-3 LIAISONS C-C CYCLES RESONNANTS

Le tableau 4-1-I montre que toutes les liaisons C-C des cycles résonnants sont très proches de 1,39 Å. L'écart-type sur les liaisons étant de 0,003 Å.

on peut considérer que seul, un écart de 0,012 Å à la valeur habituelle 1,39 Å, risque d'être significatif, la variable t de Student prenant alors la valeur 2,6; ceci correspond à seulement 1% de probabilité d'évènement fortuit.

Dans ces conditions, la liaison C(3)-C(4) - et peut-être la liaison C(7)-C(8) - semblent s'écarter significativement de 1,39 Å. Toutefois, si l'on analyse les différentes valeurs particulières on ne peut mettre en évidence un écart systématique pour chaque structure; l'agitation thermique assez importante des atomes concernés ne permet pas d'être assuré de la précision des mesures. Il ne nous a donc pas paru utile de tenir compte de ces valeurs un peu anormales.

Nous avons mis en évidence au chapitre 3,que pour chaque structure les cycles étaient plans, dans la limite de probabilité qu'autorisent les écarts-type sur les positions atomiques. Les angles de valence ne s'écartent jamais significativement de 120°.

En résumé, nous admettrons que les deux noyaux carbonés sont des cycles résonnants types, leur réunion par les atomes S et N n'entrainant pas de perturbation.

## 4-3 LA CHAINE AMINO-ALKYLE

### 4-3-1 LA LIAISON C-N AU NOYAU PHENOTHIAZINE

La moyenne pondérée (tableau 4-1-I) est égale à 1,468 Å ( $\sigma$ = 0,002).
On ne trouve, dans la littérature, que fort peu de structures dans lesquelles une chaîne alkyle est fixée sur un azote engagé dans un hétérocycle (du genre pyridinique ou pyrrolique par exemple).

Toutefois, on peut citer :

la 3,3' éthylène bis-sydnone (Hope, 1969)
la 4,4' dichloro-3,3' éthylène bis-sydnone (Hope, 1969)

dans lesquelles existent deux liaisons $N_{sp^2}$ - $C_{sp^3}$ égales à 1,472 Å ( $\sigma$ = 0,008) le carbone tétraédrique étant un méthylène.

De même, le N-N' diméthyl-4,4' bipyridinium (Russel, 1969) où apparaît une liaison du même type à 1,474 Å ( $\sigma$ = 0,006) le carbone $sp^3$ étant un méthyle.

On s'attendrait à une valeur plus faible de l'ordre de 1,45 Å(*) entre un azote purement $sp^2$ et un carbone $sp^3$. La valeur que nous trouvons ici confirme peut-être que l'état d'hybridation de l'azote N(10) n'est pas pur.

Si l'on se rapporte à des molécules très différentes, mais dans lesquelles entrent en jeu des liaisons azote trigonal-carbone tétraédrique, on peut encore relever dans le N,N' dinitroéthylbenzenediamine (Turley, 1968) une liaison C-N = 1,463 Å ( $\sigma$ = 0,004) ou plus simplement dans la diméthyl nitramine (1,46 Å), la méthylamine (1,46 Å), le dinitrisométhane (Germain et coll., 1963).

## 4-3-2 LES LIAISONS CARBONE-CARBONE

Ces liaisons dont la longueur se situe autour de 1,51 Å n'appellent guère de commentaire . Elles sont systématiquement, dans chaque structure, inférieures à la valeur très théorique de 1,54 Å (C-C dans le diamant).

Les valeurs moyennes sont :

$$C(15)\text{-}C(16) = 1{,}523 \text{ Å}$$
$$C(16)\text{-}C(17) = 1{,}512$$
$$CH_2 - CH_3 \text{ (groupements éthyles)} = 1{,}501$$

Des longueurs de liaisons équivalentes apparaissent par exemple dans la structure du tétrachloro-tétraméthyl-hexadecane (Mo et coll, 1967) ou encore dans les diacides aliphatiques (Housty, 1965, 1966, 1967).

Dans les diamides aliphatiques, Hospital (1968) a pu calculer une molécule moyenne - sur sept structures - dans laquelle la liaison C-C vaut 1,520 ± 0,005 Å, donc comparable à nos résultats.

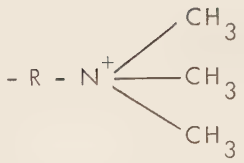
## 4-3-3 L'ATOME D'AZOTE QUATERNAIRE TERMINAL-DELOCALISATION DE LA CHARGE POSITIVE

Dans le thiazinamium, l'azote terminal porte trois substituants $CH_3$ :

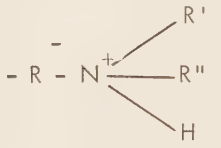
---

(*) Trueblood (1961) se basant sur les valeurs des rayons atomiques propose pour un azote trigonal $R_N$ = 0,675 Å. En prenant pour rayon du carbone tétraédrique 1,54/2 = 0,77 Å on obtient une liaison C-N théorique = 1,445 Å.

la configuration est :



Dans les autres molécules nous devons envisager la configuration :



où R' et R" sont $CH_3$ ou $CH_2CH_3$

L'azote quaternaire porte théoriquement une charge positive que neutralise la charge négative d'un anion $X^-$.

Il semble que les liaisons N-C ne puissent être analysées qu'en fonction du rôle que jouent les méthyles (ou éthyles) qui entrent en jeu.

En effet, l'ammonium terminal est toujours en relation étroite avec un anion, soit directement au moyen d'une liaison hydrogène, soit par des contacts par l'intermédiaire des méthyles (Tableau 4-3-1 et Tableau 4-3-2).

| | $X^-$ | d | | $X^-$ | d |
|---|---|---|---|---|---|
| Diéthazine | $Cl^-$ | 3,08 | Chlorpromazine | $Cl^-$ | 2,93 |
| Isothazine | $Cl^-$ | 3,03 | Prométhazine | $Br^-$ | 3,22 |
| Prométhazine | $Cl^-$ | 2,95 | Méthoxypromazine | $O^-$... | 2,69 |

Tableau 4-3-I

La moyenne des liaisons $-N-CH_2$ ou $-N-CH(CH_3)$ du côté du noyau phénthiazine est 1,515 Å, alors que du côté des éthyles terminaux (deux structures, quatre liaisons) elle est de 1,503 Å.

La moyenne des liaisons $N-CH_3$ est 1,488 Å (Tableau 4-1-I). Toutefois les valeurs sont assez dispersées (Tableau 4-3-3).

| | anion | H...X⁻ | C-H...X⁻ |
|---|---|---|---|
| Prométhazine | $Cl^-$ | 3,00 | 153° |
| Prométhazine | $Br^-$ | 2,77 | 170° |
| | | 2,86 | 169° |
| | | 2,98 | 156° |
| | | 3,03 | 147° |
| | | 3,01 | 149° |
| Thiazinamium | $^-O\,Me\,SO_3$ | 2,66 | 151° |
| | | 2,30 | 134° |
| | | 2,53 | 164° |
| Méthoxypromazine | $^-OOC\,CH_2\,COOH$ | 2,48 | 139° |
| | | 2,49 | 140° |
| | | 2,50 | 140° |

TABLEAU 4-3-2

| | liaison $N-CH_3$ (Å) |
|---|---|
| Prométhazine, HBr | 1,479 ⋆ |
| | 1,490 |
| Thiazinamium | 1,483 ⋆ |
| | 1,506 |
| | 1,512 |
| Méthoxypromazine | 1,492 ⋆ |
| | 1,501 |
| Chlorpromazine , HCl (1) | 1,517 |
| | 1,510 |
| Prométhazine, HCl (1) | 1,517 |
| | 1,721 (?) |

TABLEAU 4-3-3

(1) Concernant ces deux structures, les longueurs de liaisons ne sont pas significatives pour les raisons développées au chapitre 3.

Cette longueur de la liaison C-N, au voisinage de 1,50 Å est souvent citée dans la littérature. Nous pensons, avec Y. Barrans (1971), et Birnbaum (1967), qu'une telle valeur est liée à un phénomène de migration d'une partie de la charge positive de l'azote vers les groupements méthyles qui lui sont liés.

Ce phénomène existe d'ailleurs dans l'ion $NH_4^+$ : la différence d'électronégativité de l'azote et de l'hydrogène entraine un déplacement des électrons, conduisant à une partielle neutralisation de $N^+$ et, corrélativement à l'apparition de charges positives sur les hydrogènes.

Qualitativement, il en est de même lorsque l'azote est tétrasubstitué. Dufourcq et Lemanceau (1970) ont montré, au moyen de la Résonance magnétique nucléaire, que la charge positive devrait se situer à 1,9 Å de l'azote central, c'est-à-dire au-delà de l'atome de carbone du méthyle, sur la liaison C-H.

Si les groupements $CH_3$ ont acquis une fraction de charge positive il doit en résulter un allongement de la liaison C-N.

Mais l'analyse du tableau 4-3-3 fait apparaître un phénomène intéressant (*). Chaque fois qu'un groupement méthyle est engagé dans un contact significatif avec un anion environnant, la liaison C-N correspondante est plus courte (repérées par le signe (*) dans le tableau). Tout se passe comme si, la charge résiduelle du $CH_3$ étant partiellement neutralisée par l'anion, l'accroissement de la liaison C-N, dû à ces charges, était moindre.

Ce phénomène est également confirmée par le raccourcissement de la liaison C(17)-N(18) dans la méthoxypromazine, 1,494 ; alors que la moyenne des liaison de ce type est 1,515. Précisément la méthoxypromazine est la seule structure pour laquelle le méthylène en α de l'azote est significativement en contact avec un anion (cf. paragraphe 3.10).

## 4-4 CONFIGURATION RELATIVE CHAINE-NOYAU

### 4-4-1 MOLECULES DU TYPE I ( $\phi = 155°$)

Dans la molécule de phénothiazine non substituée apparaît un angle de pliage relativement peu accentué : 153,3°.

---

(*) Concernant les structures de la prométhazine HBR, le thiazinamimum et la méthoxypromazine, les résultats sont particulièrement significatifs car, d'une part ces structures ont été obtenues avec une très bonne précision et l'atome d'azote N(17) est peu affecté par l'agitation thermique.

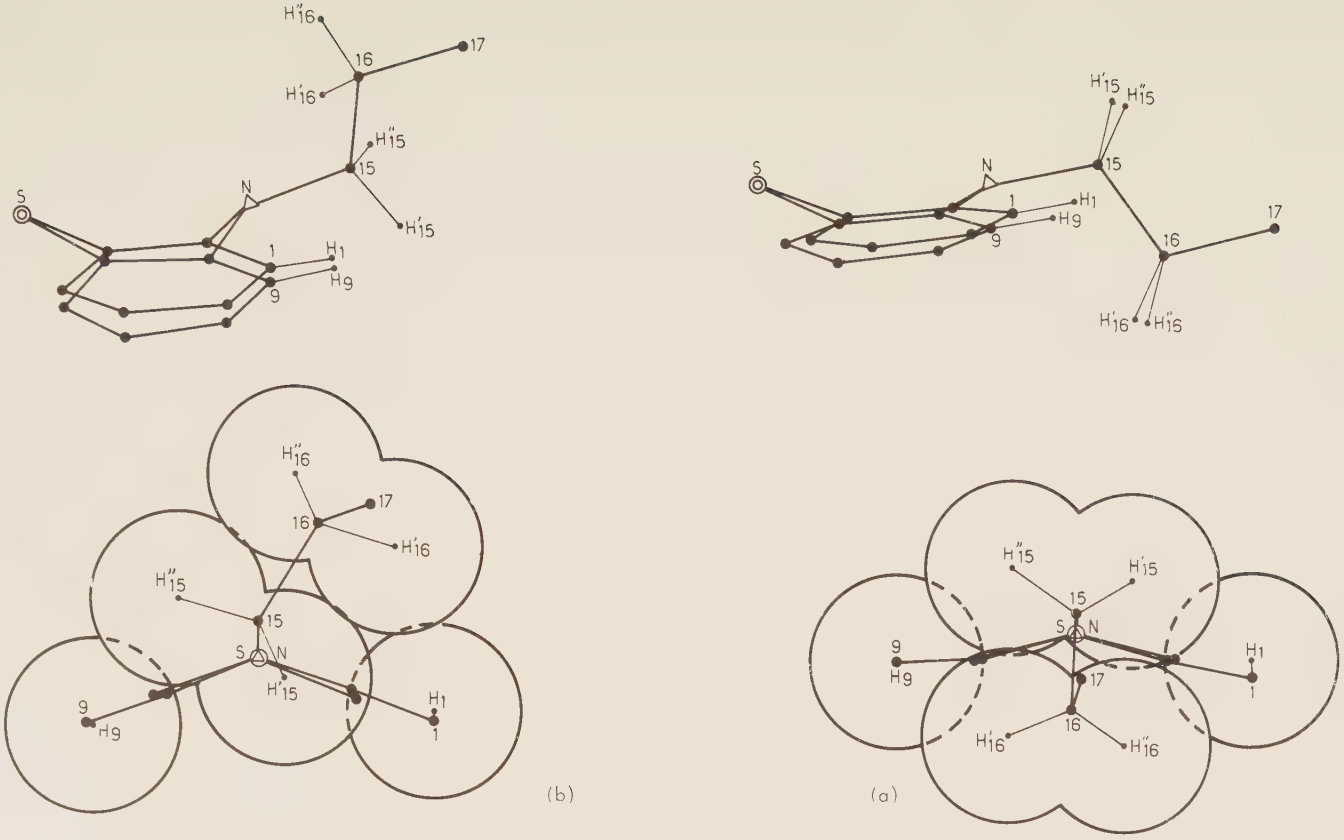



FIGURE 4-4-1

A l'état de complexe avec l'acide 3-5 dinitribenzoïque (1:1) apparaît un angle de 156°.

Il semble donc bien que ce degré de pliage représente (avec sans doute une possibilité de variation de 2 à 3°) la configuration de la phénothiazine à l'état libre, non substitué.

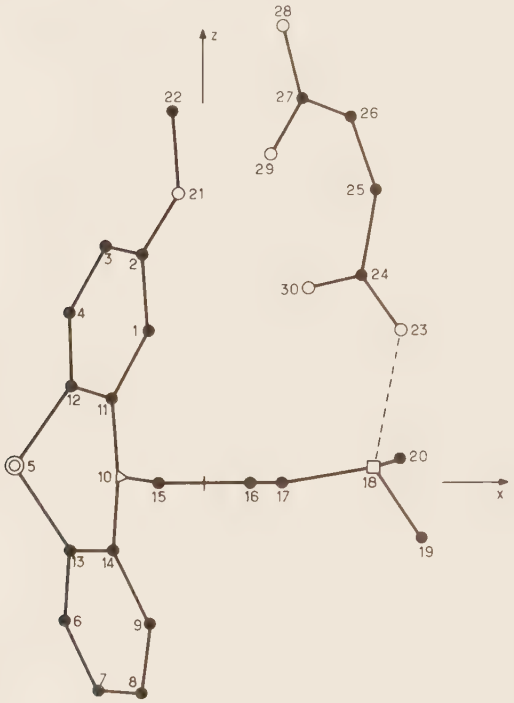



FIGURE 4-4-2

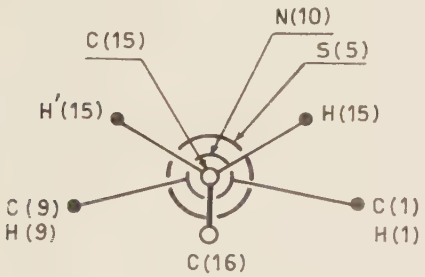
Une valeur tout à fait comparable apparaît dans la structure de la methoxypromazine : 157,7°. Dans ce dérivé, une chaîne aminoalkyle à six atomes est fixée à l'azote N(10). Il est important de remarquer la position qu'occupe cette chaîne par rapport au noyau; nous voyons sur les figures 4-4-1-a et 4-4-2 que le plan des deux premiers chaînons N(10)-C(15)-C(16) est pratiquement confondu avec le plan S(5)-N(10)-C(15). Les deux atomes d'hydrogène fixés à C(15) sont alors "dégagés" au dessus du noyau mais ils sont en contact avec les atomes d'hydrogène fixés à C(1) et C(9) de sorte que l'ensemble constitue un édifice encombré très rigide.

Les proximités entre hydrogènes sont :

$$H(1)\ldots H(15) = 2,05\ \text{Å}$$
$$H(9)\ldots H'(15) = 2,20\ \text{Å}$$

En résumé, si l'angle de pliage du noyau libre est voisin de 155° - pliage dont le soufre est respondable - il se trouve que cette conformation permet la fixation d'une chaîne sur N(10). Mais il apparaît exclu que puisse exister, pour la molécule substituée en 10, un angle plus ouvert, l'encombrement des hydrogènes fixés en C(15) d'une part et C(1) et C(9) d'autre part l'interdit.

Cette conformation I peut encore se matérialiser par une projection type Newman telle que sur la figure 4-4-3.




Remarquons que cette valeur de $\phi$ entraîne une ouverture significative des angles C-S-C et C-N-C (tableau 4-2-I) aussi bien dans le cas de la méthoxypromazine que de la phénothiazine : il s'agit là d'un facteur géométrique.

FIGURE 4-4-3 : Projection type Newman

## 4-4-2 MOLECULES DU TYPE II ($\phi$ = 137°)

La conformation I étudiée ci-dessus n'est pas la plus fréquente, puisque dans le cas des huit autres structures étudiées apparaît un angle $\phi$ = 137° en moyenne.

L'explication de cette conformation semble résider au niveau de la fixation de la chaîne aminoalkyle sur N(10). Nous reportons dans le Tableau 4-4-I les différentes valeurs de l'angle du plan des deux premiers chaînons avec le plan S(5)-N(10)-C(15). Nous constatons qu'il reste compris dans des limites bien définies.

| | Diéthazine | Isothazine | Prométhazine HCl | Thiazinamium |
|---|---|---|---|---|
| α | 37,8° | 34,0° | 37,9° | 38,6° |
| | Prométhazine HBr | Chlorpromazine HCl | Chlorpromazine | Thiéthylpérazine |
| α | 31,9° | 27,2° | 34,6° | 32,3° |

TABLEAU 4-4-I

Les figures 4-4-1-b et 4-4-4 font apparaître la géométrie très particulière de la molécule. De nouveau on constate l'étroit contact entre les hydrogènes liés à C(15) et ceux liés à C(9) et C(1) : mais ils présentent cette fois une configuration intercalée. Pour la diéthazine par exemple, les proximités sont :

$$H(9)\ldots H(15) = 2{,}03\ \text{Å}$$
$$H(1)\ldots H'(15) = 2{,}09\ \text{Å}$$

Toute variation notable de l'angle de pliage est interdite : il faut franchir une barrière de potentiel importante pour retrouver la conformation I avec $\phi = 155°$.

Toutes choses égales par ailleurs, cette accentuation de l'angle de pliage, accompagnée de la rotation de la chaîne autour de l'axe N(10) C(15) s'accompagne d'une stabilisation importante comme nous le montrerons au paragraphe suivant.

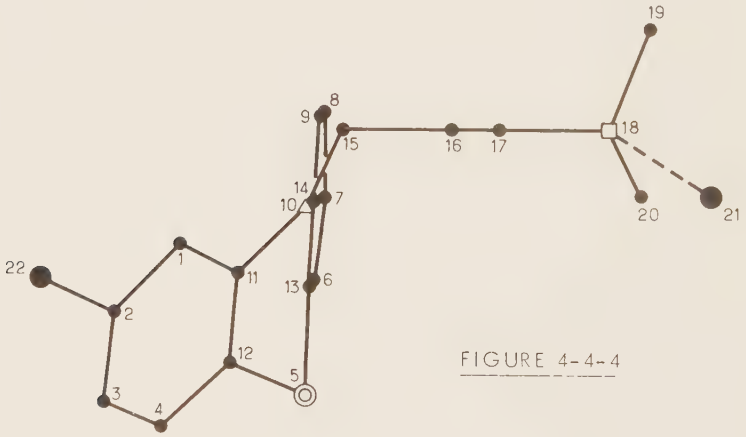



FIGURE 4-4-4

Sur une projection type Newman cette conformation II correspond au schéma de la Fig. 4-4-5.

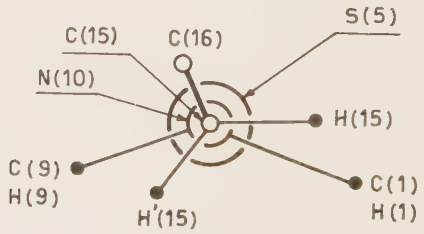



FIGURE 4-4-5 : Projection type Newman

## 4-4-3 CONFORMATION MOLECULAIRE - ENERGIE DE CONFORMATION -

J.L. Coubeils et B.Pullman (1971) ont bien voulu, à notre demande, réaliser les calculs d'énergie de conformation à partir d'un modèle comportant la chaine type diméthylaminopropyl de la chlorpromazine et de la méthoxypromazine; cependant pour des raisons de simplification la molécule a été calculée sous forme cationique $-N^{+}(CH_3)_3$.

D'autre part, les résultats pour les deux valeurs caractéristiques de l'angle de pliage du noyau (arrondies à 140° et 160°), ont été obtenus à partir de deux modèles moyens identiques ou ce qui concerne les angles et longueurs de liaison; ceci afin de conserver toute leur signification aux différences d'énergie de conformation.

La méthode de calcul utilisée est la méthode P.C.I. L.O (Perturbative Configuration using Localized Orbitals).

Les angles de conformation introduits dans le calcul sont $\tau_1$(S(5)-N(10)-C(15)-C(16) ), $\tau_2$ (N(10)-C(15)-C(16)-C(17) ) et $\tau_3$ (C(15)-C(16)-C(17)-N(18) ). Le groupement $(NH_3)^{+}$ a été fixé en position décalée (staggered) qui correspond aux résultats expérimentaux.

Les variations de $\tau_1$ et $\tau_2$ ont été réalisées par incrémentation de 30°. En ce qui concerne $\tau_3$ deux valeurs discrètes ont été introduites 180° et 60°; mais les calculs ont montré que pour les deux conformations ( $\phi$ = 137° et $\phi$ = 155°) le minimum global d'énergie obtenu avec $\tau_3$ = 60° était supérieur d'environ 30 kcal/mole au minimum avec $\tau_3$ = 180°.

La figure 4-5-1 représente la carte d'énergie de conformation pour la molécule du type II ( $\phi$ = 137°) avec $\tau_3$ = 180°, il apparaît deux minima globaux pratiquement équivalents pour.

$\tau_1 = 30°$ $\tau_2 = -60°$ (a)

$\tau_1 = 30°$ $\tau_2 = 180°$ (b)

La figure 4-5-2 représente la carte analogue pour la molécule du type I ( $\phi$ = 155°) avec $\tau_3$ = 180°. Il y apparaît deux minima identiques à ceux de la conformation II et un troisième caractérisé par :

$\tau_1 = 180°$ $\tau_2 = 180°$ (c)

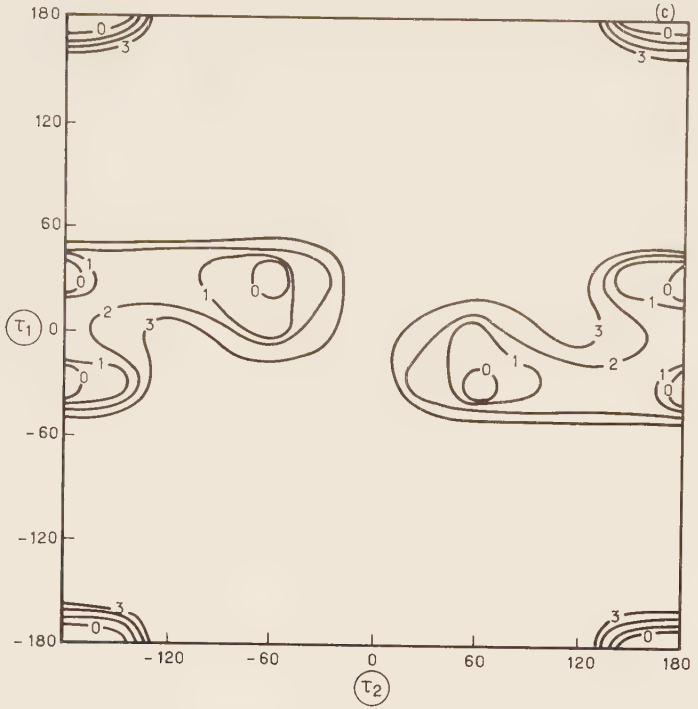



FIGURE 4-5-2

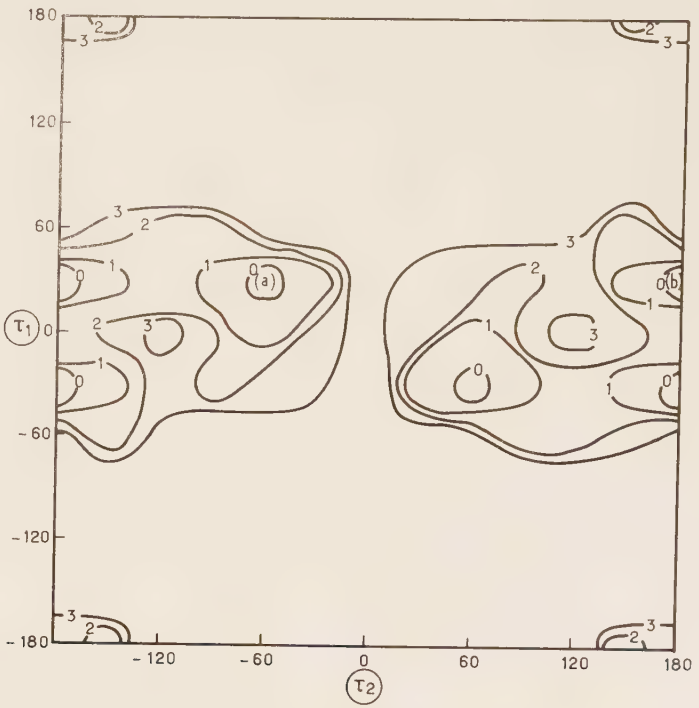



FIGURE 4-5-1

La diminution du pliage de la molécule fait apparaître une nouvelle zone de stabilité correspondant à une disposition entièrement "trans" de la chaîne aminoalkyle (selon la définition donnée au paragraphe 3-10).

Toutefois, le calcul montre que cette conformation I est moins stable que la conformation II, la différence d'énergie se situant aux environs de 30 Kcal/mole.

Nous avons reporté dans le tableau 4-5-I les valeurs expérimentales des angles $\tau_1$, $\tau_2$, pour les différentes molécules connues. On peut constater que l'accord est extrêmement étroit avec les résultats théoriques.

| | $\phi$ | $\tau_1$ | $\tau_2$ |
|---|---|---|---|
| Diéthazine, HCl | 138,0 | 37,8 | 170,8 |
| Isothazine, HCl | 138,5 | 34,0 | 166,4 |
| Prométhazine, HCl | 131,2 | 37,9 | 171,3 |
| Thiazinamium, $MeSO_4H$ | 135,6 | 38,6 | 177,0 |
| Prométhazine, HBr | 140,6 | 31,9 | 169,3 |
| Chlorpromazine | 139,4 | 34,6 | 164,2 |
| Thiéthylpérazine | 139,2 | 32,3 | 175 |
| Méthoxypromazine | 157,7 | 178,8 | 175,5 |
| Chlorpromazine, HCl | 138,0 | 27,3 | -127,4 |

TABLEAU 4-5-I

Ce tableau toutefois appelle une remarque :

La molécule de Chlorpromazine, HCl, présente une anomalie concernant l'angle de conformation $\tau_2$ : en effet, sur le diagramme de la figure 4-5-1 le point de coordonnées $\tau_1 = 27,3°$ et $\tau_2 = -127°$ ne correspond pas à un minimum d'énergie mais néanmoins à un point singulier au centre d'une sorte de "vallée", c'est-à-dire un minimum relatif, sans doute peu stable. Or, on se souvient que les cristaux de chlorpromazine, HCl comportent trois phases différentes, la détermination de structure que nous avons réalisée correspondant à la forme "haute température" (au dessus de 147°C). Cette for-

me subsistant à la température ambiante, il n'est pas anormal que la molécule se trouve dans un état énergétique supérieur de 1,5 Kcal/mole environ (Fig. 4-5-1) au dessus du niveau le plus stable.

En outre, les résultats de la chimie quantique se réfèrent à un modèle isolé, dans le vide. S'il semble que, dans la plupart des cas, le milieu environnant - matérialisé ici par le milieu cristallin - ne soit pas susceptible de modifier beaucoup la conformation énergétiquement la plus stable, (forme II), il peut toutefois apparaître à l'état stable, une forme excitée stériquement assez différente (forme I).

# CHAPITRE 5

## STRUCTURE MOLECULAIRE ET PHARMACODYNAMIE

## ESSAI DE RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

## 5-2 INTRODUCTION

Depuis les premiers travaux de Szent-Gyorgyi et coll. (1959) la phénothiazine et ses dérivés sont connus pour leur remarquable pouvoir donneur d'électrons : ces molécules se transforment aisément en ion radicalaire positif (Piette et Forrest, 1962) et se complexent, par transfert de charge, avec différents accepteurs. Szent-Gyorgyi a émis l'hypothèse qu'une telle propriété jouerait un rôle essentiel dans l'activité thérapeutique de la chlorpromazine au niveau du système nerveux central.

Néanmoins, si l'on accepte qu'un phénomène de transfert de charge entre aminoalkylphénothiazine et un site approprié du récepteur pharmacologique participe intimement au mécanisme d'action, celui-ci doit dépendre, non seulement du pouvoir donneur d'électrons, mais aussi d'une certaine complémentarité stérique.

## 5-2 ENERGIE DES ORBITALES MOLECULAIRES

La plupart des propriétés physicochimiques des molécules sont conditionnées par les seuls électrons $\pi$ délocalisés. Diverses méthodes permettent de calculer, de façon approchée, les orbitales $\pi$, les énergies correspondantes et divers autres indices électroniques. La plus connue parmi ces méthodes est sans doute celle de Hückel (Hückel Molecular Orbitals, H.M.O).

Elle conduit à une seule équation à n racines réelles, de la forme :

$$e_i = \alpha + k_i \beta$$

$e_i$ : $i^{ème}$ racine de l'équation, énergie calculée pour la $i^{ème}$ orbitale.

$\alpha$ : intégrale complexe dite coulombienne, égale à l'énergie d'un électron 2p du carbone.

$k_i$ : coefficient propre à l'énergie de l'électron sur la $i^{ème}$ orbitale.

$\beta$ : intégrale dite de résonance.

La valeur de $\alpha$ étant prise pour référence, les n racines définissent un ensemble de n niveaux d'énergie situés au dessus ou au dessous du niveau $\alpha$ .

Le terme $\beta$ étant négatif, l'énergie $e_i$ représentera un niveau d'autant plus faible - donc plus stable - que $k_i$ sera grand.

$k_i > 0$ correspond à des orbitales dites liantes

$k_i < 0$ correspond à des orbitales antiliantes

D'après le principe de Pauli, les électrons se placent deux par deux (spins anti-parallèles) sur les orbitales de plus basse énergie. Deux niveaux ont une importance particulière : le niveau occupé le plus haut (h.o.m.o) et le niveau non occupé le plus bas (l.e.m.o) (*). L'énergie du premier est souvent assimilée au potentiel d'ionisation, il correspond en effet, théoriquement, à l'énergie qu'il faut fournir à l'électron pour l'arracher à la molécule.

L'énergie de L.E.M.O est assimilée à l'affinité électronique.

## 5-3 H.O.M.O et L.E.M.O de la phénothiazine et de ses dérivés

Le calcul de l'énergie de ces orbitales, réalisé par Szent-Giorgyi conduit à un résultat particulièrement surprenant puisqu'on obtient :

$k_i = -0,22$ HOMO

$k_i = -1,00$ LEMO

pour la chlorpromazine

(*) h.o.m.o : higher occupied molecular orbital
L.e.m.o : lower empty molecular orbital

et $k_i = -0,21$ HOMO
$k_i = -1,00$ LEMO
pour la phénothiazine

ce qui correspond à un pouvoir donneur d'électron extrêmement prononcé.

Orloff et Fitts (1961) ont mis en doute ce résultat et ont montré, qu'en introduisant dans les calculs les orbitales 3d du soufre, on obtenait pour HOMO

$k_i = +0,19$ pour la chlorpromazine

$k_i = +0,22$ pour la phénothiazine

Ces résultats, moins surprenants que les précédents, traduisent néanmoins un fort caractère donneur d'électrons.

Szent-Gyorgyi d'une part, A.Pullman et B. Pullman (1959) d'autre part, ont attribué la remarquable tendance des phénothiazines à donner des complexes par transfert de charge, à ce niveau très élevé de la plus haute orbitale moléculaire occupée.

Toutefois, aucun de ces travaux ne tient compte de la véritable géométrie du noyau phénothiazine, l'ensemble des trois cycles étant supposé plan et parfaitement résonnant.

Plus récemment, l'étude des moments dipolaires a suggéré à A.Pullman et B. Pullman un éventuel pliage du cycle et conduit Malrieu et Pullman (1964) à étudier la modification des caractéristiques électroniques en fonction de cette conformation.

Diminuant la conjugaison du système π le pliage doit abaisser le niveau énergétique des orbitales moléculaires : c'est ce qu'ont démontré ces auteurs, mais ils ont envisagé une molécule dans laquelle les angles $\widehat{CNC}$ et $\widehat{CSC}$ valaient 109,5° avec, par conséquant, deux positions possibles pour l'hydrogène fixé à l'atome d'azote N(10). (Fig. 5-3-1).

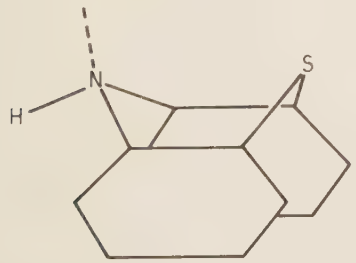



FIGURE 5-3-1

Les valeurs de ki sont alors :

$k_i = +0,49$ H intra

$k_i = +0,65$ H extra

Malheureusement, le modèle moléculaire adopté est encore très imparfait : en effet, grâce aux structures cristallines, nous savons à présent que l'angle $\widehat{CSC}$ est voisin de 98,5° et l'angle $\widehat{CNC}$ voisin de 118°. L'azote N(10), bien que présentant un caractère légèrement pyramidal, a tout de même une configuration très proche de $sp^2$ (cf. chap. 4-2-2). Une conformation tétraédrique pour N(10) ferait disparaître les contraintes stériques évoquées en 4-4-1 et 4-4-2, or, nous ne l'avons jamais observée.

L'énergie calculée pour la plus haute orbitale occupée est assez sensible à la configuration géométrique. Il est donc probable que les valeurs publiées par les divers auteurs ne rendent compte que d'une manière très imprécise du pouvoir donneur d'électrons des phénothiazines.

Mais un fait demeure, les molécules se complexent très facilement par transfert de charge, de sorte que leur caractère donneur d'électrons ne semble pas faire de doute.

## 5-4 INFLUENCE DU SUBSTITUANT EN 2 SUR LE NOYAU

Mercier et Dumont (1971) ont réalisé une étude spectrophotométrique des complexes par transfert de charge, au contact de différents accepteurs. Il apparaît que l'énergie des bandes de transfert de charge croît en fonction du caractère accepteur du substituant en 2 (Tableau 5-4-1).

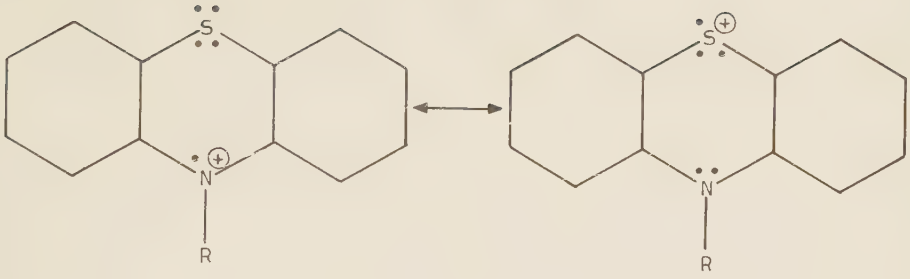
Dans le cas des phénothiazines neuroleptiques (Chlorpromazine et homologues) une somme considérable de tests pharmacologiques a été réalisée. Il est alors remarquable de constater que l'activité neuroleptique se renforce à mesure que s'accroît le caractère accepteur d'électrons du substituant en 2 dans l'ordre approximatif :

$$S\,CH_2CH_3 < OCH_3 < CH_3 < CONHNH_2 < H < COCH_3 < Cl < CF_3 < SO_2 - N(CH_3)_2$$

Mercier et Dumont; Valette (1971) ; Burger (1960).

A tel point, par exemple, que la thiéthylpyrazine ($-S-CH_2-CH_3$) est utilisée comme antiémétique et non comme neuroleptique.

Certains auteurs lient l'activité neuroleptique à la formation d'un radical cation, résultant de la perte d'un électron, selon le schéma :



I II

| Substituant en 2 | Bande 1 | | Bande 2 | | Constante de Hammet (*) |
|---|---|---|---|---|---|
| | $\lambda_1$ max (Å) | hν (eV) | $\lambda_1$ max (Å) | hν (eV) | |
| $S CH_3$ | 8 800 | 1,408 | 5 050 | 2,454 | -0,047 |
| $O CH_3$ | 8 750 | 1,416 | 5 000 | 2,479 | -0,268 |
| $CH_3$ | 8 700 | 1,424 | 4 920 | 2,519 | -0,170 |
| H | 8 650 | 1,433 | 4 850 | 2,556 | 0,000 |
| $COCH_3$ | 8 550 | 1,449 | 4 800 | 2,582 | +0,516 |
| $CF_3$ | 8 300 | 1,493 | 4 660 | 2,660 | +0,551 |
| $SO_2N(CH_3)_2$ | 8 200 | 1,511 | 4 650 | 2,666 | |

TABLEAU 5-4-I - Influence du substituant en 2 sur l'énergie de T.C phénothiazine-tétracyanoéthylène. (D'après Mercier et Dumont).

(*) la constante σ de Hammet traduit le caractère donneur (-) ou accepteur (+) d'électrons pour la position considérée du substituant.

La nature du substituant en 2 déplacerait l'équilibre vers la forme I ou vers la forme II; notamment, un accepteur d'électrons favoriserait I, tenue pour la forme active.

Mantsch et Dehler (1969) estiment que le rôle essentiel revient à l'atome d'azote N(10). Dans ce sens, les structures cristallines nous ont permis de mettre en évidence trois faits importants :

- L'atome de soufre S(5) ne joue aucun rôle liant dans le cristal, car on ne trouve pratiquement jamais de proximités remarquables entre cet atome et son entourage. Par contre, il joue un rôle stérique certain : c'est sa présence qui impose sa forme au noyau phénothiazine.

- L'atome d'azote N(10) n'a jamais une configuration parfaitement trigonale plane, mais ses trois liaisons forment une pyramide dont la hauteur peut atteindre 0,22 Å (cf. 4-4-2) et dont la convexité est toujours dirigée dans le même sens que celle du noyau phénothiazine.

- Le doublet libre de cet atome est très peu conjugué avec les cycles adjacents puisque la liaison C-N est égale à 1,415 Å. Cet atome n'ayant pas une configuration parfaitement plane, et la conjugaison étant faible, il nous apparaît qu'il possède un excès de densité électronique vers la convexité du dièdre phénothiazine.

Le pouvoir donneur d'électrons serait alors dû aux deux systèmes π, quasiment isolés, des cycles résonnants et à l'excès d'électrons de l'atome d'azote N(10).

Reprenant l'idée de Mercier et Dumont, nous ne parlerons pas de pouvoir neuroleptique, mais d'aptitude du noyau phénothiazine à se fixer sur un récepteur biologique "qui résulte d'un délicat équilibre entre le pouvoir donneur d'électrons propre au noyau de la phénothiazine et l'effet accepteur du substituant en 2".

Pour ceux de ces composés qui ne sont pas neuroleptiques, mais antihistaminiques ou antiparkinsoniens , il ne semble pas que la présence d'un substituant en 2 exerce un effet important : très peu de composés ont été synthésisés dans ce sens ; le récepteur étant différent, on peut fort bien admettre que le fait de modifier le pouvoir donneur d'électrons d'un des noyaux n'influe pas sur la fixation éventuelle.

## 5-5 IMPORTANCE DE LA CHAINE FIXEE EN 10

Les résultats de Szent-Gyorgyi comme ceux de Orloff et Fitts font apparaître des valeurs extrêmement voisines pour la H. O.M.O de la chlorpromazine et de la phénothiazine. L'introduction de la chaîne aminoal-

kyle ne semble donc pas modifier notablement la structure électronique. En outre, la forme du dièdre est la même qu'il s'agisse de molécules antihistaminiques, neuroleptiques ou antiparkinsoniennes.

Or, la molécule de phénothiazine non substituée ne possède aucune activité pharmacologique marquée. Si le caractère donneur d'électrons du noyau intervient, la nature et la forme de la chaîne aminoalkyle jouent un rôle considérable.

On peut établir une classification simple :

- les antihistaminiques doivent posséder une chaîne à trois chaînons entre l'azote N(10) et l'azote N(17); sur ce dernier sont fixés également deux méthyles (parfois trois,comme dans le thiazinamium) (Fig. 5-5-1,a). Un substituant méthyle sur C(16) exalte les propriétés antihistaminiques.

- Les antiparkinsoniens possèdent la même chaîne que ci-dessus, mais les groupements terminaux sont des éthyles et non des méthyles (Fig.5-5-1,b).

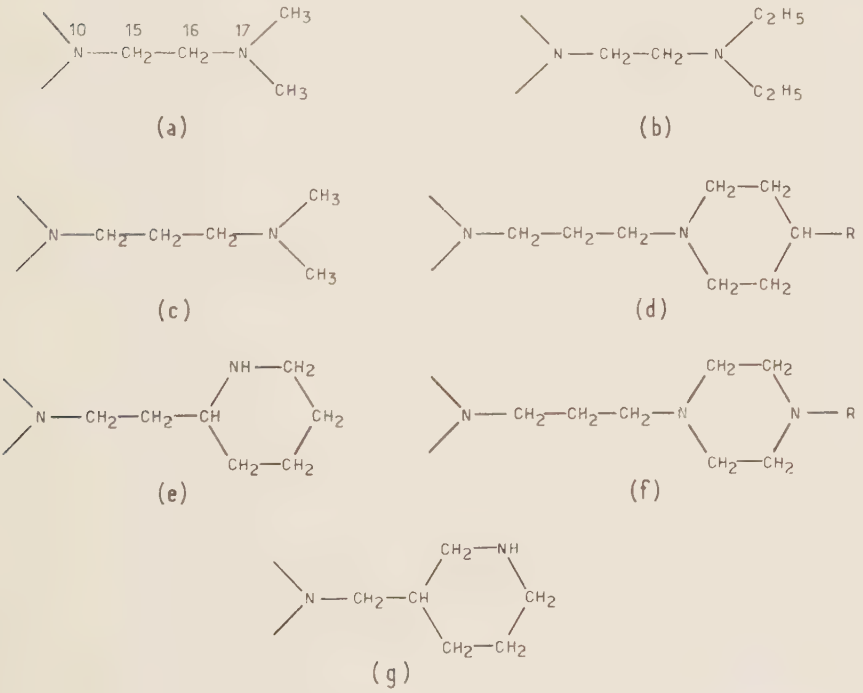



FIGURE 5-5-1

- les neuroleptiques possèdent une chaîne à quatre chaînons (Fig.5-5-1,c). Mais celle-ci peut prendre une forme assez différente en y incluant un cycle pipéridine ou pipérazine : on obtient alors des composés encore plus actifs, pourvu que les trois premiers chaînons soient libres (Valette, 1971) (Fig. 5-5-1, d, e, f).

  La chaîne de la Fig.5-5-1,g rend la molécule inactive.

Rappelons toutefois, que ces diverses propriétés ne présentent pas une spécificité extrêmement nette et qu'un antiparkinsonien, par exemple, peut présenter une certaine activité antihistaminique.

## 5-6 ROLE DE L'ATOME D'AZOTE DE LA CHAINE - FRANCHISSEMENT DE LA BARRIERE HEMO-ENCEPHALIQUE

Dans les sept structures analysées au chapitre 3, l'azote de la chaîne aminoalkyle présente toujours la configuration tétraédrique $sp^3$ : il s'agit d'un ammonium $-N^+HR_2$. Dans les structures des bases libres, chlorpromazine et thiéthylpérazine (J.J.H.Mc Dowell), nous retrouvons la même conformation stérique. L'azote possède un doublet libre, la configuration est pratiquement celle de $NH_3$.

Dans tous les cas, la forme ammonium est la forme commerciale sous laquelle le produit est introduit dans l'organisme.

Mais nous savons que le passage d'un grand nombre de substances dans les cellules cérébrales dépend de leur liposubilité et la faible importance du liquide extracellulaire explique la difficulté desmolécules dissociées, polaires, à pénétrer dans l'encéphale. Cette difficulté a donné naissance au concept de barrière hémo-encéphalique dont la nature véritable est très imprécise. (Voir par exemple Schmitt, 1965).

Ainsi la prométhazine est antihistaminique et sédative mais les sels d'ammonium quaternaire homologues (Multergan, Aprobit) sont dépourvus d'activité sédative -Hanson et Schmiterlöw, 1961).

On doit alors envisager que les composés agissant sur le système nerveux central (neuroleptiques, antiparkinsoniens) peuvent retrouver la forme neutre de la base, donc un doublet libre sur l'azote tétraédrique. Cette transformation peut s'opérer dans un milieu basique ou par la "rencontre" avec un site enzymatique particulièrement basique susceptible de "récupérer" le proton $H^+$ de l'ammonium - $N^+H(CH_3)_2$. La transformation n'est pas envisageable dans le cas de $-N^+(CH_3)_3$ qui supprime l'activité sédative.

Au contraire, les antihistaminiques agiraient sous forme polaire, la fixation sur le récepteur du côté de l'ammonium N(17) terminal serait du type coulombien, sur un site négatif.

## 5-7 HYPOTHESE DE FIXATION SUR LE RECEPTEUR BIOLOGIQUE ROLES COMPLEMENTAIRES DU NOYAU ET DE LA CHAINE

A - Le noyau joue certainement un rôle dans la fixation puisque sa présence est indispensable.
Le soufre joue un rôle stérique car les dérivés analogues de la phénazine plane, ne sont pas actifs.

Nous devons envisager un rôle complémentaire de l'azote N(10) et des systèmes π isolés, des noyaux résonnants.
Dans le cas du récepteur neuroleptique l'état électronique du noyau (ou tout au moins de l'un des cycles) semble assez critique et "modulable" par la présence d'un substituant en 2.

B - L'azote de la chaîne constitue le second point de fixation de la molécule. Nous considérons que ce point d'attache doit occuper, sur le récepteur, une position bien définie par rapport au premier.
Nous savons que le plan des deux premiers chaînons fait, avec le bissecteur du dièdre phénothiazine, un angle voisin de 35°(★).Nous estimons -

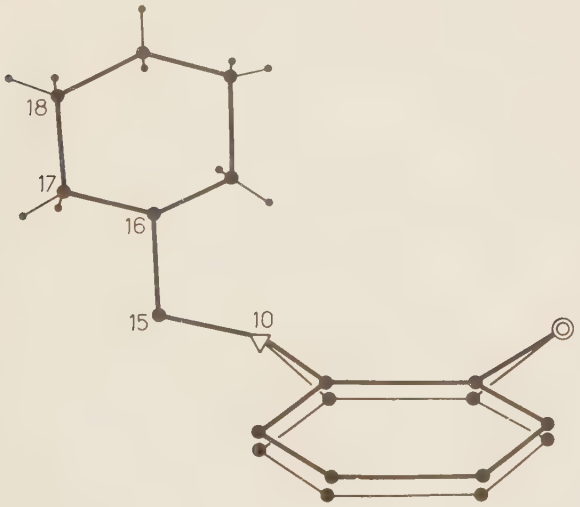



FIGURE 5-7-1 : Phénothiazine comportant un cycle dans la chaîne substituée en 10

---

(★) Dans ce paragraphe nous considérons que la forme I (chapitre 4-4-1) n'est pas la forme biologiquement active, ceci pour deux raisons :

a) - nous ne l'avons mis en évidence qu'une fois sur neuf structures analysées.

b) - les calculs ont montré que l'énergie de conformation étant supérieure de 30 kcal à celle de la forme II.

- tout au moins dans les molécules à activité neuroleptique - que la chaîne s'allonge au maximum dans ce plan, de sorte que le deuxième site récepteur se trouvera également au voisinage de ce plan. La chaîne devant comporter 4 chaînons, cela entraîne une distance entre les deux atomes d'azote de l'ordre de 4,9 Å .

A l'appui de cette hypothèse, rappelons qu'une chaîne du type représentée sur la Figure 5-5-1,g conduit à une molécule inactive. Or, si le plan des atomes C(16), C(17), N(18) est confondu avec celui des atomes N(10), C(15), C(16), le cycle pipéridine (ou pipérazine) est partiellement rejeté au dessus du noyau phénothiazine (en particulier au dessus de N(10) ) et l'on peut penser qu'il interdit l'approche du site de fixation (Fig.5-7-1).

Ces hypothèses peuvent se matérialiser par une ébauche grossière du site récepteur neuroleptique tel que nous l'avons représente sur la figure 5-7-2.

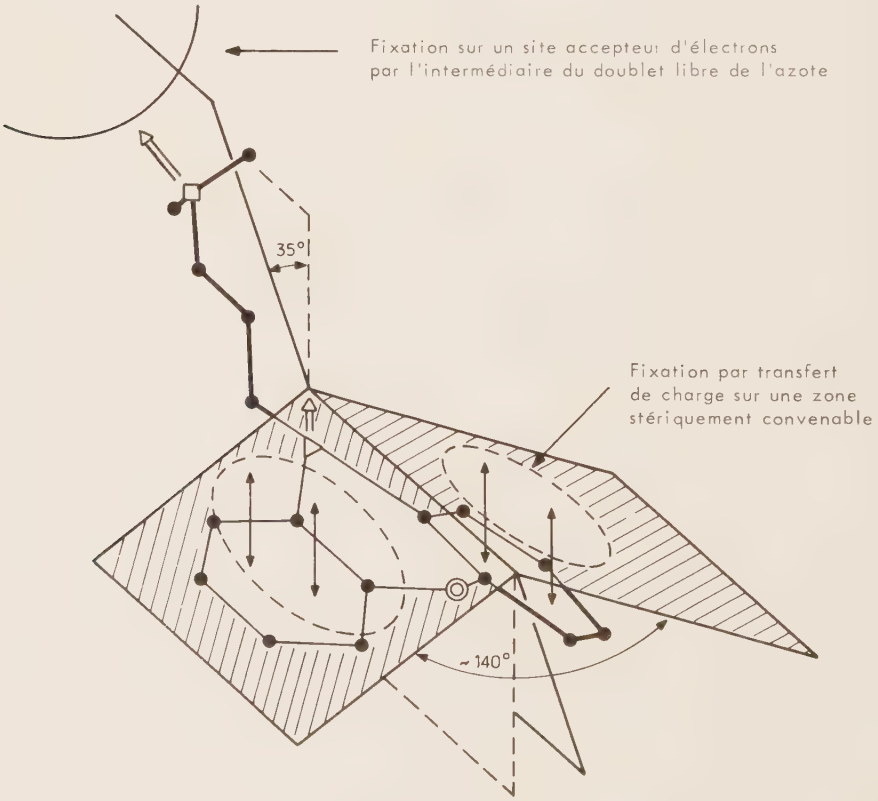



FIGURE 5-7-2 : Hypothèse de fixation sur le site récepteur neuroleptique

C - Le mode de fixation des phénothiazines de type antiparkinsonien peut se décrire dans des termes analogues, mais la présence de trois chaînons seulement fixe la distance N-N à 3,8 Å environ (*).

D - Le mode de fixation sur le récepteur antihistaminique, au niveau de l'azote N(17), serait du type coulombien. L'ensemble des méthyles activés sur lesquels est répartie la charge positive de l'azote, offrant

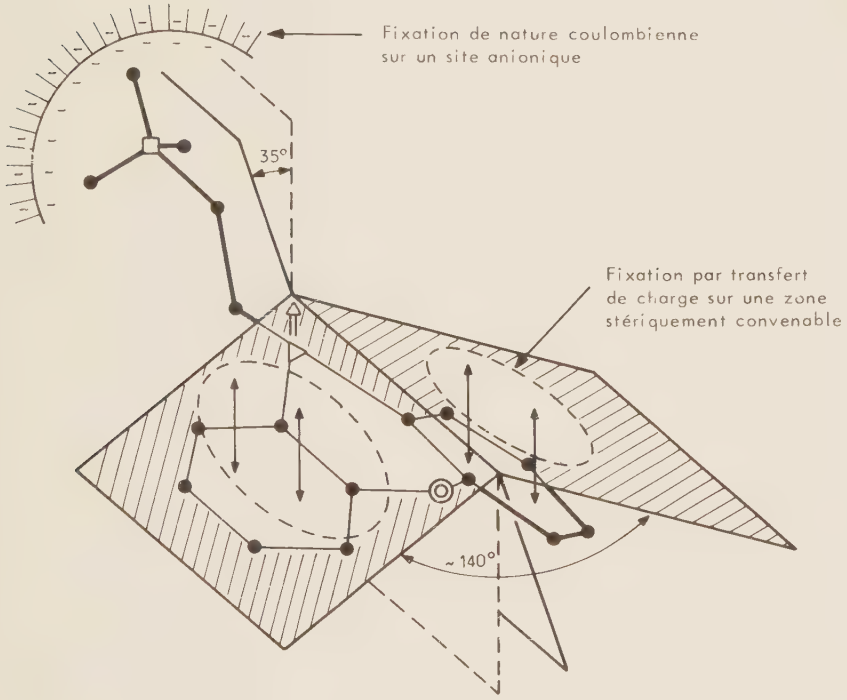



FIGURE 5-7-3 : Hypothèse de fixation sur le site récepteur antihistaminique

(*) Ainsi la diméthothiazine est l'homologue de la prométhazine mais avec un substituant - $SO_2$-$N(CH_3)_2$ en 2 sur le cycle. Ce substituant, allié à une chaine à quatre chainons, exalte les propriétés neuroleptiques. Or, la diméthothiazine est un antihistaminique pratiquement dépourvu d'action centrale (Valette, 1971). Il semble donc que, toutes choses égales par ailleurs, la suppression d'un chainon interdise "d'atteindre" le site actif neuroleptique.

une tête volumineuse pouvant se fixer dans une sorte de cavité négative. Une densité de charges $\delta^+$ mieux répartie, plus homogène, dans le cas d'un ammonium substitué par trois méthyles (comme dans le cas du Thiazinamium) expliquerait une activité généralement plus prononcée. Nous avons matérialisé cette hypothèse sur la figure 5-7-3.

E - Les premiers antiparkinsoniens de synthèse utilisés en thérapeutique furent des molécules déjà connues pour leurs propriétés antihistaminiques (Valette, 1971) et réciproquement, les antiparkinsoniens spécifiques, tels la diéthazine et l'isothazine, possèdent des propriétés antihistaminiques. Nous pouvons dans le cadre de cette hypothèse donner une justification de ce double caractère.

La présence des groupements éthyles, encombrants, ne permet pas d'obtenir une tête cationique ayant une charge positive répartie d'une façon homogène, mais au contraire une charge localisée partiellement, sur le proton H, d'où une fixation difficile sur le récepteur antihistaminique. Par contre, une fixation orientée par l'intermédiaire du doublet libre de l'azote, est parfaitement réalisable. La comparaison des chlorhydrates d'isothazine et de prométhazine, par exemple, montre que l'encombrement des éthyles modifie peu l'approche d'un site, ponctuel il est vrai, puisque nous relevons :

$N^+ \ldots Cl^- = 3{,}02$ Å pour les éthyles
$N^+ \ldots Cl^- = 2{,}95$ Å pour les méthyles

Corrélativement, les antihistaminiques sont susceptibles du même mode de fixation que les antiparkinsoniens au niveau du système nerveux central, (ceux dont l'azote est triméthylé ne peuvent y pénétrer) mais ils seraient, en grande partie et préalablement à leur entrée dans l'encéphale, fixés sur le récepteur antihistaminique.

En résumé : à la lumière des données cristallographiques nous présentons les schémas d'hypothèse suivants :

1 - deux zones de fixation, par le noyau d'une part et l'azote de la chaine d'autre part. Ces deux zones peuvent être situées spatialement avec une certaine précision.

2 - fixation du noyau par transfert de charge ( $2\phi + \ddot{N}$) .

3 - fixation de l'azote terminal :

- du type coulombien, par la tête cationique pour les antihistaminiques.
- par l'intermédiaire du doublet libre pour les antiparkinsoniens et les neuroleptiques (au niveau du système central, sur des sites différenciés).

# CONCLUSION

Ce travail avait pour but de déterminer la structure de molécules biologiquement actives et - ce faisant - d'apporter quelques précisions sur leur structure électronique.

Nous ne prétendons pas apporter aux pharmacodynamiciens autre chose qu'un modèle plus précis que celui dont ils disposent, bien que nous n'ayons pas résisté à la tentation d'imaginer une grossière ébauche du site récepteur.

Nous avons pu dresser une "photographie assez fouillée" de la molécule de phénothiazine et montré qu'il existait deux conformations possibles La différence d'énergie est telle que la transformation d'une forme dans l'autre est sans doute peu probable : il s'agirait alors d'une structure définie, une fois pour toute, au moment de la synthèse.

Quels sont alors les facteurs qui orientent vers l'une ou l'autre conformation ?

N'avons-nous pas trop hâtivement considéré la forme I comme inactive parce qu'elle est minoritaire ?

La séparation, ou même la synthèse systématique de l'une ou l'autre forme, ainsi que l'expérimentation clinique, permettraient probablement de répondre à cette question.

L'apport du physicien cristallographe est forcément fragmentaire et son domaine de compétence limité : il lui reste l'espoir d'avoir contribué à une meilleure connaissance des relations structures activité.

# BIBLIOGRAPHIE


ABRAHAMS, S.C., 1956 - Quart.Rev.Chem.Soc.Lond. 10, 407

ABRAHAMS, S.C. et GRENVILLE-WELLS, 1956 - M.I.T. Laboratory.tech. Rep.105

AHMED, F.R., 1966 - Divisions of pure physics and pure chemistry Nat.Res. Conseil - Ottawa

BARRANS, Y., 1971 - Thèse - Université de Bordeaux I

BELL, J.D., BLOUNT, J.F., BRICOE, O.V. et FREEMANN, H.C., 1968 Chem.Com.p.1656

BIRNBAUM, G.I. , 1967 - Acta Cryst. B.23, 526

BLACKMORE et ABRAHAMS, S.C., 1955 - Acta Cryst. 8 329

BOVIO, B. et LOCCHI, S., 1965-Z.Kristallogr. 121 306

BOVIO, B. et LOCCHI, S., 1971 - Jour.of cryst.mol.struc. 1 325

BURGER, A.,1960 - Medicinal chemistry Intersc.publi.N.Work p.409

BUSETTA, B., 1968 - Thèse IIIème cycle - Université de Bordeaux I

COUBEILS, J.L. et PULLMAN, B. , 1971 - Molecular study of the conformational properties of phenothiazines (com.privée)

COURSEILLE, C., BUSETTA, B. et HOSPITAL, M., 1971 - C.R.Acad.Sci. Paris 272 C - 34

COX, E.G. et JEFFREY, G.A., 1951 - Proc.Roy.Soc. 207 A - 110

CRUICKSHANK, D.W.J., 1949 - Acta Cryst. 2 65

CRUICKSHANK, D.W.J., et ROBERTSON, A.P., 1953 - Acta Cryst. 6 698

CULLINANE et REES, 1941 - Trans.Faraday.Soc. 36 507

DARLOW, S.F. et COCHRAN W., 1966 - Acta Cryst. 14 250

DUFOURCQ, J. et LEMANCEAU,B., 1970 - J.Chim.Phys. et Physicochimie biol. 67 1.

ELLISON, R.D., 1965 - Acta Cryst. 19 260

FRITCHIE, C.J. et TRUS, B.L., 1968 - Chem.Comm. 883

FURBERG et ÖYUM, 1954 - Acta Chem.Scand. 8 42

GENET, F., 1965 - Bull.Soc.Franç.Miner.Crist. 88 463

GERMAIN, G., PIRET, P. et VAN MEERSSCHE, M., 1963 - Acta Cryst. 16 109

HANSON, A.W., 1968 - Acta Cryst. B.24 1084

HANSON, A.W., et HÜML, K., 1969 - Acta Cryst. B 25 1766

HANSSON E. et SCHMITERLÖW, C.G., 1961, Arch.int.Pharmacodyn. 131 309

HERBSTEIN, F.H. et SCHMIDT, G.M., 1955 - Acta Cryst. 8 399

HOPE, H. et THIESSEN, W.E., 1969 - Acta Cryst. B 25 1237

HOSOYA, S., 1963 - Acta Cryst. 16 310

HOSOYA, S., 1966 - Acta Cryst. 20 429

HOSOYA, S., 1966 a - Acta Cryst. 21 21

HOSPITAL, M., 1968 - Thèse Université de Bordeaux I

KARLE, I.L. et KARLE, J., 1963 - Acta Cryst. 16 969

KARLE, I.L. et KARLE, J., 1964 - Acta Cryst. 17 835

KARLE, I.L. et KARLE, J., 1966 - Acta Cryst. 21 849

KARREMAN, G., ISEMBERG, I. et SZENT-GYORGYI, A., 1959 Sciences 130, 1191

KITAIGORODSKII, A.I., 1957 - Organic Chemical Crystallography Consultant Bureau New-York

Mc DOWELL, J.J.H., 1969 - Acta Cryst. B 25 2175

Mc DOWELL, J.J.H., 1970 - Acta Cryst. B 26 954

MALRIEU, J.P. et PULLMAN, B., 1964 - Theoret.Chim.Acta 2 293

MANTSCH, H.H. et DEHLER, J. 1969 - Canad.J.Chem. 47 3173

MERCIER, L. et DUMONT, P., 1971 - Chim.Thér. 6 274

MO, F. et SORUM, H., 1968 - Acta Cryst. B 24 605

ORLOFF, M.K. et FITTS, D.D., 1959 - Brochim., biophys.Acta 35 535

PALENIK, G.H., DONOHUE, J. et TRUEBLOOD, K.N., 1968 - Acta Cryst. B 24 1139

PAULING, L., 1960 - The nature of the chemical bond - Ithaca Cornell Univ.Press.

PHILLIPS, D.C., 1958 - Acta Cryst. 9 237

PIETTE, L.H. et FORREST I.S., 1962 - Brochim, biophys. Acta 57 419

PULLMAN, B. et PULLMAN, A., 1959 - Brochim, biophys. Acta 35 535

ROMERS, C. et HESPER, B., 1966 - Acta Cryst. 20 162

ROWE, I. et POST, B., 1958 - Acta Cryst. 11 372

RUSSEL, J.H. et WALLWORK, S.C., 1969 - Acta Cryst. B 25 1691

SCHMITT, H., 1965 - Eléments de Pharmacologie - Flammarion Ed. Paris

SCHOMAKER, V. et PAULING, L., 1939 - J.Amer.Chem.Soc. 61 1769

SIME, J.G. et ABRAHAMS, S.C., 1960 - Acta Cryst. 13 1

TRUEBLOOD, K.N., GOLDISH, E. et DONOHUE, J., 1961 - Acta Cryst. 14 1009

TRUTER, M.R., 1968 - Acta Cryst. 19 680

TURLEY, J.W., 1968 - Acta Cryst. B 24 942

VALETTE, G., 1971 - Medicaments organiques de synthèse - Masson Edit. Paris

VAN OIJENS et ROMERS, C., 1966 - Acta Cryst. 20 169

WOOD, Mc CALE et WILLIAMS, 1941 - Phil. Mag. 31 71

YADJI, H., HIGUCHI, I. et SHIMADA, A., 1967 - Bull. Chem. Soc. Jap. 40 491

Vu et approuvé

Bordeaux, le 2 Juin 1972

pour le Président du Conseil de l'Université de Bordeaux I
le premier Vice-Président

M. RIMPAULT